

**Palladium-katalysierte Aminierung von Halogenarenen in
wäßrigen Systemen und
Entwicklung neuer wasserlöslicher Liganden**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Chemie

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Sven Kannenberg

aus Berlin

Marburg/Lahn 2001

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg

als Dissertation am 30. Januar 2001 angenommen

Erstgutachter: Prof. Dr. G. Boche

Zweitgutachter: Prof. Dr. T. Schrader

Tag der mündlichen Prüfung am 7. Februar 2001

Die vorliegende Arbeit wurde am Fachbereich Chemie der
Philipps-Universität Marburg/Lahn unter Anleitung von
Herrn Professor Dr. Gernot Boche
in der Zeit von Juni 1997 bis Januar 2001 durchgeführt.

Herrn Professor Dr. Gernot Boche
danke ich für die freundliche Aufnahme in seinen Arbeitskreis, die interessante
Themenstellung und für seine stete Diskussionsbereitschaft.

Allen Mitarbeitern des Arbeitskreises (ehemaligen und aktuellen) danke ich für das
angenehme Arbeitsklima, ihre Hilfsbereitschaft und die freundschaftliche Atmosphäre
außerhalb der Universität.

Mein besonderer Dank gilt Helge Jänsch für die gute Zusammenarbeit sowie Knut Sommer,
Torsten Haack und Markus Bold für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Der Celanese GmbH danke ich für die Bereitstellung der BINAS-6-Lösung.

Zu guter Letzt danke ich denen, auf deren Liebe ich mich während meiner Zeit in Marburg
immer verlassen konnte. Das sind Alison Green, meine Schwester Anette und natürlich meine
Eltern, denen diese Arbeit gewidmet sein soll.

1. Einleitung	1
2. Die Zweiphasenkatalyse	3
2.1. Vor- und Nachteile	3
2.2. Industrielle Anwendungen der Zweiphasenkatalyse	6
2.2.1. Hydroformylierung - die Oxo-Synthese ¹³	6
2.2.2 Der SHOP-Prozeß	11
2.2.3 Hydrodimerisierung von Butadien - das Kuraray-Verfahren	13
2.3. Palladium-katalysierte Reaktionen in Wasser.....	16
2.3.1. Die Heck-Reaktion.....	16
2.3.2 Die Suzuki-Reaktion	18
2.3.3. Die Stille-Kupplung	20
2.3.4. Die Sonogashira-Kupplung.....	21
3. Palladium-katalysierte Aminierung von Halogenarenen	23
3.1. Frühe Palladium-katalysierte Aminierung	24
3.2. Katalysatoren mit chelatisierenden Liganden	27
3.3. Kupplungen von Aryltriflaten.....	28
3.4. Kupplungen von heteroaromatischen Halogeniden.....	29
3.5. Kupplungen von Chlorarylen	30
3.6. Nickel-katalysierte Aminierungen von Chlorarenen	32
3.7. Anwendungen der Aminierungsreaktion.....	34
3.7.1. Pd-katalysierte Aminierung in der Naturstoffsynthese	34
3.7.2. Synthese von Polymeren und Dendrimeren	35
3.7.3. Synthese von Anilinderivaten	36
3.7.4. Synthese von Indolen	38
3.7.5. Pd-katalysierte Aminierung in der Schutzgruppenchemie.....	39
3.7.6. Aminierungen von Sulfoximininen.....	40
3.8. Mechanistische Untersuchungen der Palladium-katalysierten Aminierung	42
3.8.1. Die Oxidative Addition.....	43
3.8.2. Die Bildung eines Pd-Amidokomplexes aus Aminen.....	43
3.8.3 Die Reduktive Eliminierung	44
4. Aminierungen in wäßrigen Zweiphasensystemen	47
4.1. Frühe Versuche zur Palladium-katalysierten Aminierung in Wasser	47

4.1.1. <i>o</i> -MeNa-TPPTS als Ligand.....	47
4.1.2. Na-TPPTS als Ligand	48
4.1.3. BINAS-6 als Ligand.....	49
5. Fazit und Problemstellung	51
6. Arbeiten auf dem Gebiet der Pd-katalysierten Aminierung in wäßrigen Systemen	52
6.1. Optimierung der Reaktionsbedingungen und Reduzierung der Katalysatorkonzentration.....	52
6.2. Anwendung der Aminierung auf die Synthese von Diclofenac und Mefenaminsäure	57
6.3. Anwendungen der Palladium-katalysierten Aminierung im wäßrigen System	64
7. Synthese neuer wasserlöslicher Liganden	66
7.1. Versuche zur Synthese eines sulfonierten DPPF-Derivats	69
7.1.1. Versuche zur Darstellung von sulfonierten DPPF-Derivaten mittels <i>ipso</i> -Substitution an Silylaromaten	71
7.1.2. Versuche zur Synthese eines sulfonierten Phosphanliganden durch Abfangen einer lithiierten Spezies.....	76
7.2. Versuche zur Synthese von Tris-(trimethylammoniumphenyl)-phosphan.....	81
7.2.1. Quartäre Ammoniumsalze als hydrophile Gruppe in wasserlöslichen Phosphanliganden	81
7.2.2. Synthese von Tris-(dimethylaminophenyl)-phosphanoxid	82
7.2.3. Versuche zur Quartärnisierung der Aminofunktion.....	84
7.2.4. Versuche zur Reduktion des wasserlöslichen Tris-(trimethyl-ammoniumphenyl)-phosphans.....	86
7.3. Synthese eines sulfonierten DPEphos-Derivats	88
7.3.1. Synthese von DPEphos	88
7.3.2 Sulfonierung von DPEphos.....	88
7.3.3 Versuche zur Reduktion des oxidierten Liganden	89
7.3.4. Nicht-oxidierende Reaktionsbedingungen für die Sulfonierung von Phosphanliganden	90
7.3.5. Aminierungsversuche mit dem neuen Ligandensystem 287.....	93

8. Zusammenfassung und Ausblick.....	94
9. Experimenteller Teil	99
9.1. Allgemeine Angaben.....	99
9.1.1. Meßgeräte für die NMR-Spektroskopie.....	99
9.1.2. Massenspektren.....	99
9.1.3. CHN-Elementaranalysen.....	99
9.1.4. Schmelzpunkte	100
9.1.5. Chromatographie.....	100
9.1.6. Lösungsmittel und Reagenzien	100
9.1.7. Apparaturen.....	101
9.2. Versuchsdurchführungen.....	102
9.2.1. Versuche zu Kapitel 6.....	102
9.2.2. Versuche zu Kapitel 7.1.....	108
9.2.3. Versuche zu Kapitel 7.2.....	121
9.2.3. Versuche zu Kapitel 7.3.....	123
10. Literaturverzeichnis	127

Abkürzungsverzeichnis

acac	Acetylaceton
Am	Amyl
Ar	Aryl
BINAP	2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bn	Benzyl
Cy	Cyclohexyl
dba	Dibenzylidenaceton
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DC	Dünnschichtchromatographie
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DME	Ethylenglycoldimethylether
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
DPEphos	Bis(2,2'-diphenylphosphino)diphenylether
DPPF	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocen
ee	enantiomeric excess
Kat.	Katalysator
kat.	katalytisch
L	Ligand
LD	Lethale Dosis
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (-spectroscopy)
[Ni]	Nickelkomplex
Nu ⁻	Nucleophil
[Pd]	Palladiumkomplex
P [^] O	Phosphor-Sauerstoff-Chelatligand
ppm	parts per million
Py	Pyridin
R	organischer Rest (Alkyl oder Aryl)
RT	Raumtemperatur
THF	Tetrahydrofuran
TIOA	Triisooctylamin
TMEDA	Tetramethyldiethylenamin
TMS	Trimethylsilyl
Tf	Triflat
TPP	Triphenylphosphan
Ts	Tosyl
w/w	Gewichtsprozent
X	(Pseudo-) Halogen, wenn nicht anders definiert
X ⁻	(Pseudo-) Halogenidanion

1. Einleitung

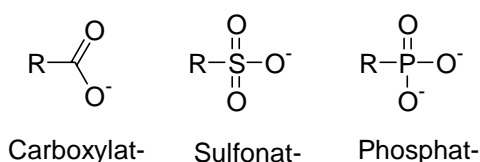
Die Palladium-katalysierte Aminierung von Halogenaromaten ist eine neue Methode von Übergangsmetall-katalysierten Verknüpfungen, mit der die Synthese einer Vielzahl von wichtigen organischen Molekülen gelingt. Andere wichtige, industriell verwendete Katalysen mit Palladium als Reaktionszentrum sind Hydrierungen (Lindlar) und Oxidationen (Wacker) sowie Heck-Reaktionen und verwandte Kreuz-Kupplungen (Stille, Suzuki, Negishi). Wird der Palladium-Katalysator bei Reaktionen wie der Heck-Reaktion homogen verwendet, spielt der Ligand oft die entscheidende Rolle. Er bestimmt die Reaktivität, die Selektivität, die Löslichkeit des Katalysators und ermöglicht die asymmetrische Synthese. Die Wahl des Liganden ist also entscheidend für den Verlauf einer Reaktion und muß vor jeder Anwendung neu getroffen werden.

In der Industrie fällt die Entscheidung für das richtige Katalysatorsystem meist noch schwerer, weil die Wahl des Liganden bei einer Katalyse oft der entscheidende Kostenfaktor, insbesondere bei synthetisch anspruchsvollen Liganden, ist. Das größte Problem der homogenen Katalyse ist aber, daß der Katalysator nach Beendigung der Reaktion in der Regel nicht wiederverwertbar ist, da er bei der, meist thermischen Aufarbeitung, zerstört wird. Es ist deshalb immer von Vorteil, wenn man die teuren Katalysatoren durch einfache Reinigungsschritte wieder unzersetzt zurückerhalten kann. Dies funktioniert im Falle der heterogenen Katalyse durch einen, an einer festen Phase gebundenen Katalysator, der nach der Reaktion gereinigt und wiederverwendet werden kann. Angewendet wird dieses Prinzip meistens bei Reaktionen in der Gasphase, wie zum Beispiel bei Hydrierungen, bei denen das katalytisch wirkende Übergangsmetall (z.B. Raney-Nickel, Palladium, Eisen, Kobalt, Kupfer oder Platin) auf Kohle, Silicagel, oder Metalledrahtnetzen aufgebracht ist. Die Vorteile der homogenen Katalyse (wie z.B. die milden Reaktionsbedingungen und die hohen Aktivitäten der verwendeten Katalysatoren) kann man hingegen in der Zweiphasenkatalyse nutzen, bei der der Katalysator nicht fest gebunden, sondern mit seiner Ligandenhülle in einem Lösungsmittel und das Produkt der Reaktion separiert in einem zweiten Lösungsmittel gelöst sind. Benötigt werden für dieses Prinzip zwei nicht miteinander mischbare Lösungsmittel bzw. ein Lösungsmittel, das mit dem entstehenden Produkt nicht mischbar ist. Da die entstehenden Produkte der organischen Synthese meist hydrophobe Moleküle sind, erscheint es sinnvoll, Wasser als das den Katalysator tragende Lösungsmittel zu verwenden. Wasser hat außerdem den Vorteil, das umweltfreundlichste und auch billigste Lösungsmittel zu sein, welches

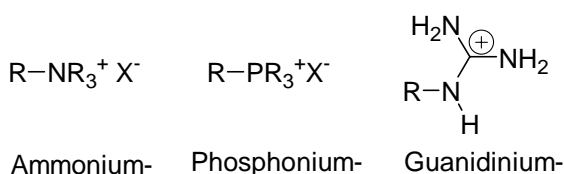
industriell verwendet werden kann. Um einen Katalysator in eine wasserlösliche Form zu überführen, bietet es sich an, den Liganden entsprechend zu modifizieren und mit hydrophilen funktionellen Gruppen zu substituieren. Hydrophile Gruppen lassen sich in drei Kategorien einteilen. Dies sind die anionischen Substituenten wie Carboxylat-, Sulfonat- und Phosphonatgruppen, die kationischen Substituenten wie Ammonium-, Phosphonium- und Guanidiniumderivate sowie die neutralen Liganden mit Hydroxygruppen sowie Zucker- und Polyethersubstituenten (Abbildung 1).

Abbildung 1: Hydrophile Substituenten

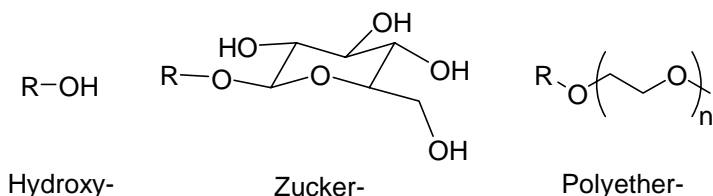
Anionische Substituenten:



Kationische Substituenten:



Neutrale Substituenten:



Ziel dieser Arbeit war es, die Aminierung von Halogenarenen in der wässrigen Phase in Bezug auf die Ausbeuten und vor allem auf die Anwendungsbreite zu optimieren. In den folgenden Kapiteln soll nun ein Einblick in die Entwicklung der Zweiphasenkatalyse gegeben werden. Es sollen ihre Vor- und Nachteile sowie ihre Anwendungsgebiete besprochen werden. Danach soll über die jüngsten Arbeiten auf dem Gebiet der Palladium-katalysierten Aminierung berichtet werden. Die Verknüpfung der beiden Themengebiete folgt in Kapitel 4.1, welches die Arbeiten von *Wüllner* zusammenfaßt. Die Optimierung der dort aufgeführten Versuche in Bezug auf Verringerung der Katalysatorkonzentration, die Ausarbeitung einer Vorschrift zum Recycling des Katalysators und Arbeiten zur Vergrößerung der Anwendungsbreite waren Teil der hier aufgeführten Promotionsarbeit und sind in den Kapiteln 4.2 bis 4.5 beschrieben. Der letzte Teil der Arbeit (Kapitel 5) beschreibt die Versuche zur Darstellung neuer, wasserlöslicher Phosphorliganden, die sich potentiell als Katalysatoren in der zweiphasigen Palladium-katalysierten Aminierung verwenden lassen.

2. Die Zweiphasenkatalyse

2.1. Vor- und Nachteile

Eine Vielzahl von industriell wichtigen Reaktionen wird heutzutage durch Übergangsmetalle katalysiert, die ohne Katalysator nicht oder nur schlecht funktionieren würden. Dabei unterscheidet man zwischen der **homogenen** und der **heterogenen Katalyse**.¹ Bei der homogenen Katalyse befinden sich Katalysator, Edukte und Produkte in derselben Phase und werden nach der Reaktion meist destillativ voneinander getrennt. Bei der heterogenen Verfahrensweise liegt der Katalysator in einer anderen Phase wie die Edukte und/oder Produkte vor, und die Abtrennung des Katalysators kann durch einfache Phasentrennung (flüssig/flüssig) oder Filtration (fest/flüssig) bewerkstelligt werden. Beide Verfahren haben unterschiedliche Vor- bzw. Nachteile, die vor jeder Inbetriebnahme eines Verfahrens abgewägt werden sollten. Tabelle 1 faßt einige Unterschiede der beiden Verfahren zusammen.²

Tabelle 1.: Unterschiede der heterogenen und der homogenen Katalyse

	Heterogene Katalyse	Homogene Katalyse
Aktivität	variabel	Hoch
Selektivität	variabel	Hoch
Reaktionsbedingungen	extrem	Mild
Katalysator-Lebensdauer	lang	Variabel
Anfälligkeit gegenüber Katalysatorgiften	hoch	Gering
Diffusionsprobleme	wichtig	Keine
Katalysatorrecycling	einfach	Teuer
Katalysatorverlust	minimal	Hoch
Variation der sterischen und elektronischen Eigenschaften des Katalysators	unmöglich	Möglich
Mechanistisches Verständnis	"black box"	Möglich

Der letzte Punkt des "mechanistischen Verständnis" spielt vor allem für die Forschung und Entwicklung neuer, besserer Katalysatoren eine entscheidende Rolle. Mit "black box" ist gemeint, daß in den meisten Fällen die mechanistischen Untersuchungen an heterogenen

Systemen durch eine hohe Zahl von Faktoren, wie z.B. Diffusionsprobleme, gestört werden und viele Katalysen deshalb bis heute noch nicht im Detail verstanden sind.³ Auch die Tatsache, daß die Variation des Katalysatorsystems nicht ohne größere Probleme möglich ist, macht die heterogene Katalyse für die Anwendung im Labor unattraktiv.

Will man die positiven Eigenschaften beider Verfahrensweisen vereinen, kann man einen dritten Weg gehen, bei dem die Reaktion homogen in einer Phase stattfindet, die Abtrennung des Katalysators aber durch **zweiphasige Aufarbeitung** geschieht. Die ersten Ideen dazu stammen von *Manassen* aus dem Jahr 1972.⁴ *Manassen* schlug vor, als katalysatortragende Phase eine Salzsäure zu verwenden (heutzutage unter dem Namen "ionic liquids"⁵ ein Begriff). Die theoretischen Arbeiten von *Manassen* lieferten *Joó* und *Beck* in Debrecen⁶ und *Kuntz* bei Rhône-Poulenc⁷ die Idee, Wasser als Katalysatorphase zu verwenden und es folgten die Entwicklungen der zweiphasigen Hydrierung (*Joó*) und der Hydroformylierung (*Kuntz*). Trotzdem blieb das Verfahren noch einige weitere Jahre unbeachtet. Erst als die Ruhrchemie AG die Rhodium-katalysierte Hydroformylierung von Propen zu Butanal im industriellen Maßstab anwendete,⁸ fand das Verfahren auch viele Interessenten in der Forschung. Weitere Anwendungen dieses Verfahrens sind das SHOP-Verfahren von Shell,⁹ die Telomerisation von Butadien nach Kuraray¹⁰ oder die Hydrocyanierung von Pentennitril von DuPont.¹¹ Letztere verläuft Nickel-katalysiert in einem "ionic liquid"-System.

Gründe, warum bevorzugt Wasser als katalysatortragendes Lösungsmittel verwendet wird, gibt es viele. Einige sind nachfolgend zusammengefaßt:

Wasser ist:

1. Sehr polar und damit gut trennbar von unpolaren organischen Lösungsmitteln; außerdem kann man in manchen Fällen die Polarität die Reaktivität positiv beeinflussen.¹²
2. Nicht brennbar oder explosiv.
3. Überall billig und in ausreichender Menge und guter Qualität vorhanden.
4. Geruch- und geschmacklos. Verunreinigungen sind daher leicht zu bemerken.
5. Mit einer Dichte von 1 g/cm³ unterscheidet es sich stark von den meisten organischen Lösungsmitteln.
6. Hohe Wärmekapazität.
7. Viele Gase lassen sich gut in Wasser lösen (z.B. CO₂).
8. Amphoterer Charakter.
9. Ungiftig.

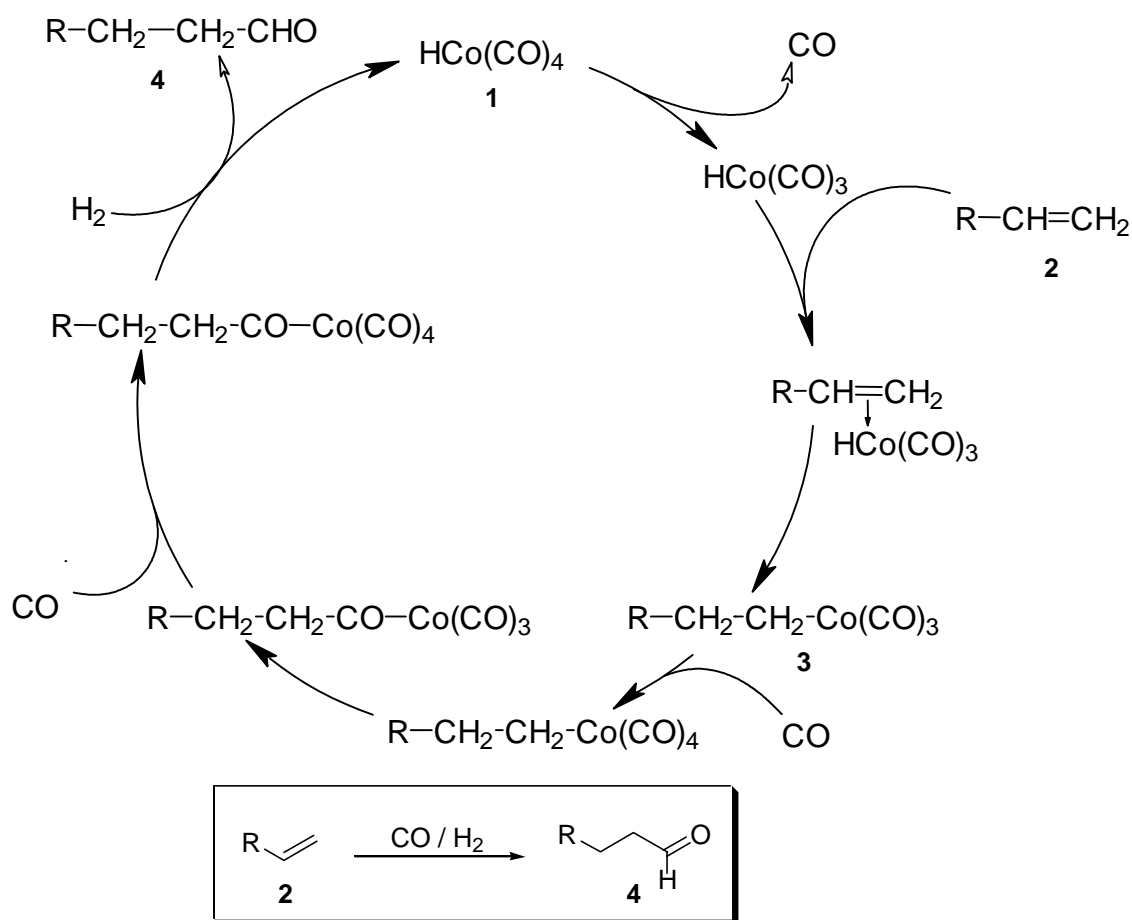
Die Verwendung von Wasser ist aufgrund seiner zahlreichen Vorzüge gegenüber anderen, organischen Lösungsmitteln ein wünschenswertes Ziel in der Entwicklung neuer industrieller Syntheseverfahren. Erfolgreiche Anwendungen der homogenen Zweiphasenkatalyse gibt es viele, einige sollen in den nächsten Kapiteln zusammengefaßt werden.

2.2. Industrielle Anwendungen der Zweiphasenkatalyse

2.2.1. Hydroformylierung - die Oxo-Synthese¹³

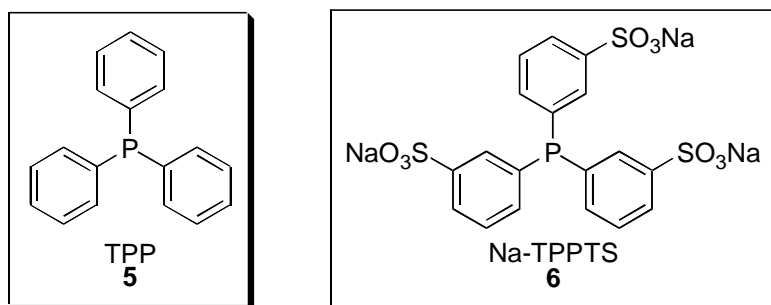
Bei der von *Roelen* 1938 entdeckten Reaktion¹⁴ wird ein (vorzugsweise endständiges) Alken **2** mit Kohlenmonoxid und Wasserstoff Übergangsmetall-katalysiert zu einem, um ein C-Atom verlängerten Aldehyd **4** umgesetzt. Die Reaktion verläuft über die Addition eines Metallhydrids **1** an die Doppelbindung und anschließende Wanderung der Alkylgruppe zum komplexierten Kohlenmonoxid. Katalytisch wirksame Metalle sind Kobalt, Rhodium und Ruthenium. Der katalytische Kreislauf am Beispiel der Kobalt-Katalyse nach Heck-Breslow ist in Schema 1 dargestellt:¹⁵

Schema 1:



Industriell wird die Hydroformylierung kurzer Olefine heutzutage größtenteils Rhodium-katalysiert nach dem LPO (low-pressure oxo) Prozeß durchgeführt. Bei diesem LPO-Prozeß unterscheidet man zwischen zwei Varianten, dem homogenen und dem von Ruhrchemie/Rhône-Poulenc entwickelten zweiphasigen Verfahren mit einem wasserlöslichen Katalysator. Beide Verfahren verwenden Rhodium als Katalysatormetall und Triphenylphosphan **5** bzw. für die zweiphasige Variante das Natriumsalz des trisulfonylierten Derivats (Na-TPPTS) **6** als Ligand.

Abbildung 2: Triphenylphosphan **5** und dessen sulfoniertes, wasserlösliches Derivat Na-TPPTS **6**

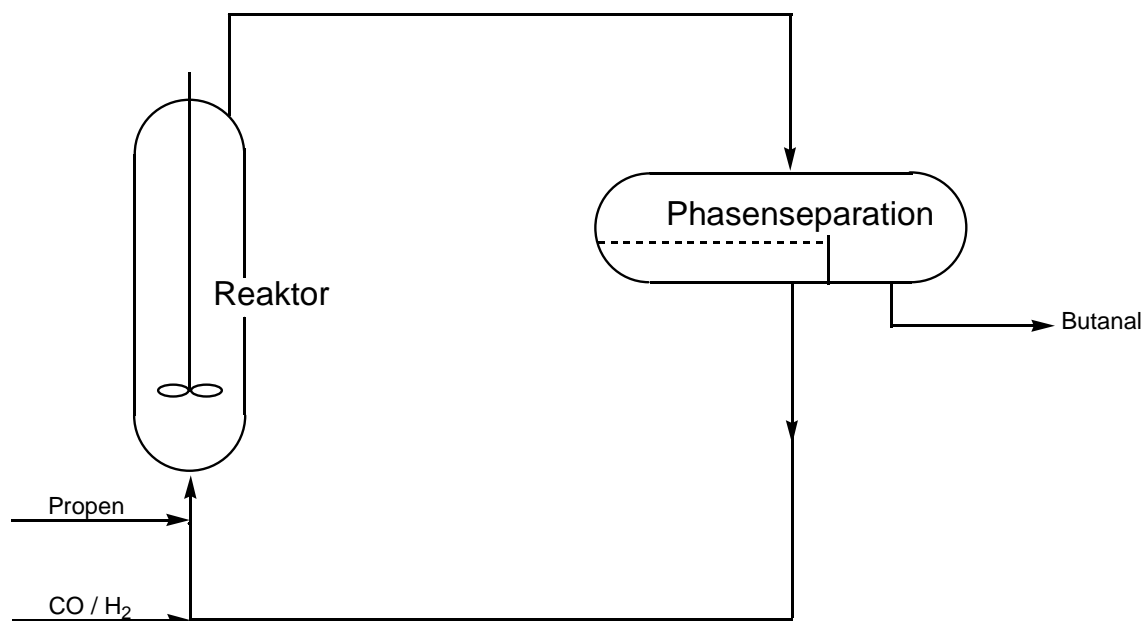


Die Ruhrchemie AG war 1984 die erste Firma, die einen wasserlöslichen Katalysator industriell für eine Synthese einsetzte.^{7b} Sie stellt heute über 350000 Tonnen Butanal pro Jahr mit diesem Verfahren her.¹⁶ Die von ihr entwickelte Prozeßführung hat gegenüber der homogen gefahrenen Synthese eine Vielzahl von Vorteilen, die sich wie folgt zusammenfassen lassen:¹⁷

- Verwendung des ungiftigen, nicht brennbaren Lösungsmittels Wasser
- sehr effizienter Umsatz des Propens
- hohe Selektivität zu Gunsten des erwünschten Produktes
- minimierter Energieverbrauch
- effiziente Katalysatorrückgewinnung (Verlustfaktor $< 10^{-9}$ g Rh/kg *n*-Butanal)
- geringe Giftigkeit des verwendeten Liganden (LD_{50} (oral) > 5 g/kg)
- nahezu keine Emissionen in die Umgebung

Der apparative Aufwand für das ganze Verfahren ist relativ gering. Ein vereinfachtes Fließschema ist in Abbildung 3 dargestellt.

Abbildung 3: Fließschema einer zweiphasig geführten Katalysereaktion

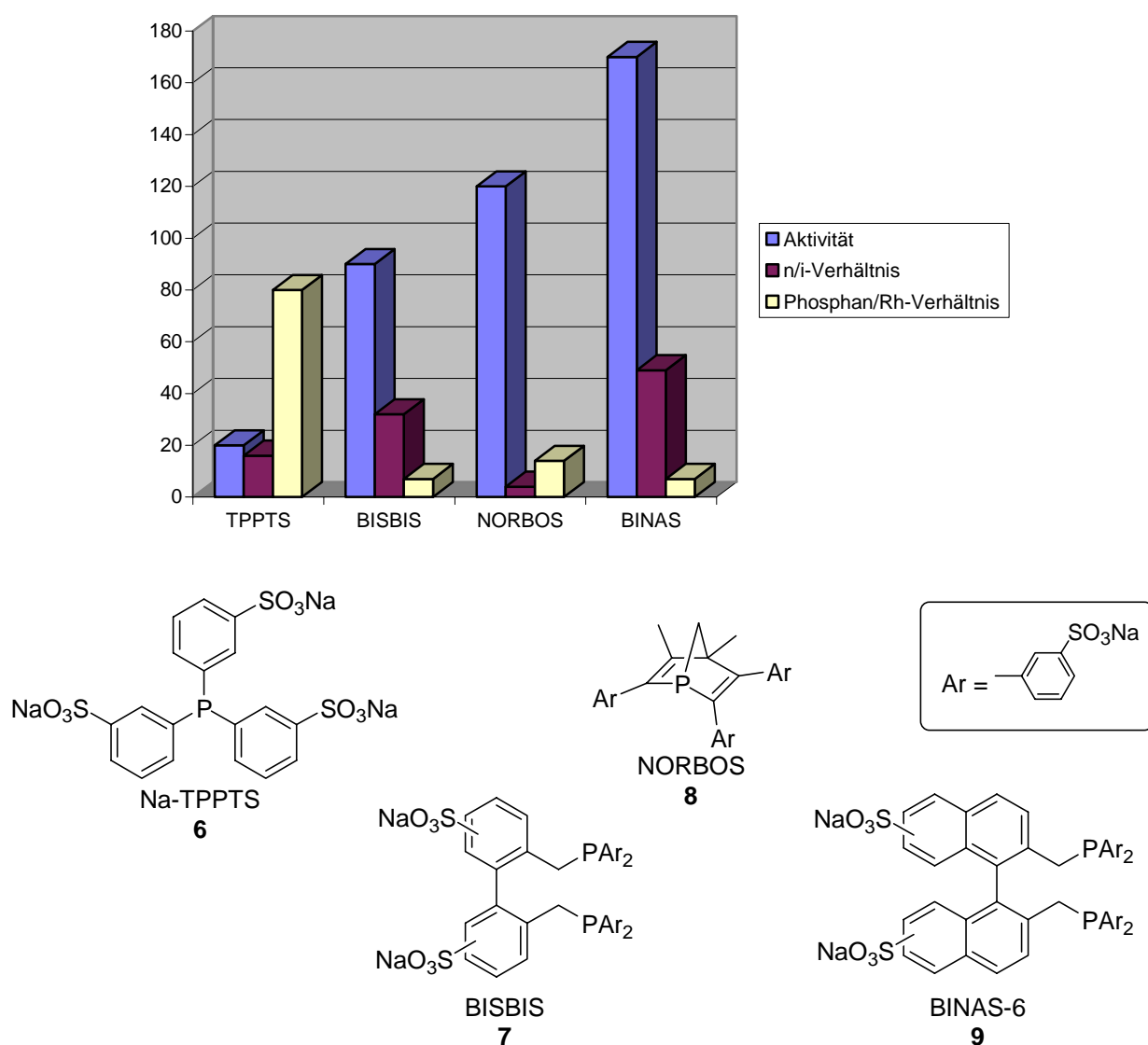


In dem Fließschema ist zu sehen, daß die Reaktion in einem normalen Rührkessel mit Gaseinleitung für die Edukte stattfindet, das Reaktionsgemisch dann in einen Phasentrenner gelangt und dort die Produkte von der Katalysatorlösung separiert werden. Geringe Anteile an Wasser (ca. 1.3 % w/w), die bei der Phasentrennung aufgrund dessen natürlicher Löslichkeit in Butanal in der Produktphase verloren gehen, müssen vor der Rückführung in den Reaktor erneut zugesetzt werden. Das Butanal ist eine Mischung aus dem gewünschten *n*-Butanal und Isobutanal in einem Verhältnis von ca. 95 : 5 und enthält zusätzlich noch Spuren von Isobutanol (< 0.1 %) und *n*-Butanol (0.5 %). Es erfolgt daraufhin eine Destillation, um das reine Produkt zu gewinnen.

75 % des so gewonnenen *n*-Butanals werden zu 2-Ethylhexanol umgesetzt, das in der Synthese des Weichmachers DOP (Dioctylphthalat) benutzt wird. Weitere Verwendung findet der Alkohol, der durch Reduktion des Aldehydes erhalten wird.

Als Katalysator wird ein Rhodiumkatalysator mit sulfoniertem Triphenylphosphan TPPTS **6** als Ligand verwendet. **6** erhält man billig durch Sulfonierung von TPP **5**.¹⁸ Aber auch andere Liganden wurden getestet, um die Reaktivität des Katalysators oder das Isomerenverhältnis der Produkte zu verbessern. Abbildung 4 zeigt einige der getesteten Liganden und vergleicht sie mit TPPTS **6**.¹⁹

Abbildung 4: Liganden in der Hydroformylierung



Das Diagramm zeigt deutlich, daß TPPTS **6** nicht der beste Ligand ist. BINAS **9** ist sowohl in der Aktivität (definiert als [mol (*n* + *iso*-Butanal)]/[g Rh • min]) wie auch bei der Isomeren-selektivität und dem Ligand/Katalysatormetall-Verhältnis den anderen Liganden weit überlegen. TPPTS **6** bleibt nur deshalb der industriell wichtigste Ligand, weil seine Synthese extrem billig ist und die Kosten von TPPTS **6** im Vergleich zu denen von BINAS **9** unübertroffen gering sind.

Trotzdem zeigt sich, daß die Entwicklung neuer Liganden zu einer deutlich verbesserten Katalysatorleistung führen kann. Außerdem können neue Liganden, im Gegensatz zu dem achiralen TPPTS **6**, auch in asymmetrischen Synthesen Verwendung finden.

Die Verwendung einer zweiphasigen Verfahrensweise hat, wie gesehen, eine Vielzahl von Vorteilen gegenüber der homogenen Reaktionsführung. Ein großer Nachteil besteht aber wie bei allen wäßrigen Verfahren darin, daß sich manche organische Edukte in Wasser nicht, oder nur schlecht lösen und damit die Reaktion heterogen und deutlich verlangsamt wird. Das ist auch bei der Hydroformylierung der Fall, so daß sich auch hier nur kleine Kohlenstoffketten wie Propen oder Buten umsetzen lassen. Wird die Zahl der Kohlenstoffatome im Molekül größer, ohne daß polare funktionelle Gruppen hinzukommen, sinkt die Löslichkeit und die Reaktion findet nur noch sehr langsam statt. Ansätze, die das Problem lösen könnten sind:

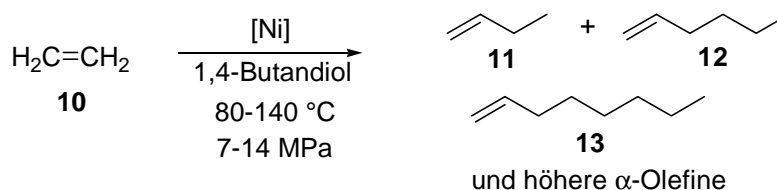
1. Temperaturerhöhung und damit Erhöhung der Löslichkeit mit dem Nachteil des schlechteren Isomerenverhältnis und der Verringerung der Ligandenstabilität.
2. Erhöhung der Katalysatorkonzentration.
3. Größere mechanische Durchmischung (Cavitron²⁰ oder Ultraschall²¹).
4. Zusatz von Additiven, die die Löslichkeit erhöhen, wie z.B. Alkohole, anionische oder kationische Detergentien.

Die Verwendung von wasserlöslichen Katalysatoren hat sich bei der Hydroformylierung als wirtschaftlich erfolgreiches Alternativverfahren erwiesen. Viel Geld und viel Arbeit wird auch heute, nach fast 20 Jahren seit Inbetriebnahme des ersten Reaktors, in die Entwicklung neuer, aktiverer Liganden investiert.

2.2.2 Der SHOP-Prozeß

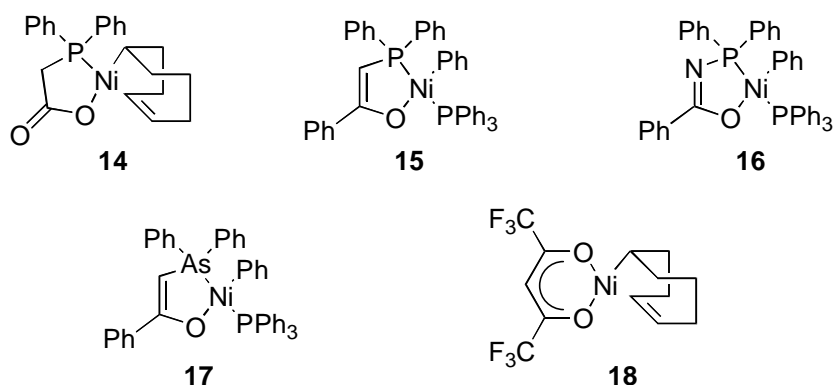
Der SHOP-Prozeß (*Shell Higher-Olefin Process*) von Shell war 1977 das erste technische, nach dem Prinzip der flüssig/flüssig Zweiphasenkatalyse durchgeführte Verfahren.²² Bei diesem Prozeß wird Ethen **10** Nickel-katalysiert in guter Selektivität zu längerkettigen, linearen α -Olefinen oligomerisiert (Schema 2).

Schema 2: Oligomerisierung von Ethen



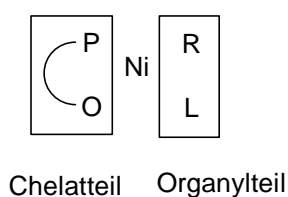
Die Grundlagen dieses Verfahrens gehen zurück auf *Ziegler*, der den sogenannten "Nickel-Effekt" am Max Planck Institut für Kohlenforschung in Mülheim entdeckte.²³ *Wilke* und Mitarbeiter lernten das Verfahren durch Zusatz von verschiedenen Liganden zu kontrollieren, während *Keim* die heute verwendeten $\text{P}^{\wedge}\text{O}$ -Chelatliganden entwickelte.²⁴ Einige Komplexe dieser Liganden sind in Abbildung 5 zusammengefaßt.

Abbildung 5: $\text{P}^{\wedge}\text{O}$ -Chelatkomplexe



Alle Katalysatoren lassen sich mit folgender allgemeinen Struktur zusammenfassen:

Abbildung 6: Allgemeine Struktur der Nickelkatalysatoren



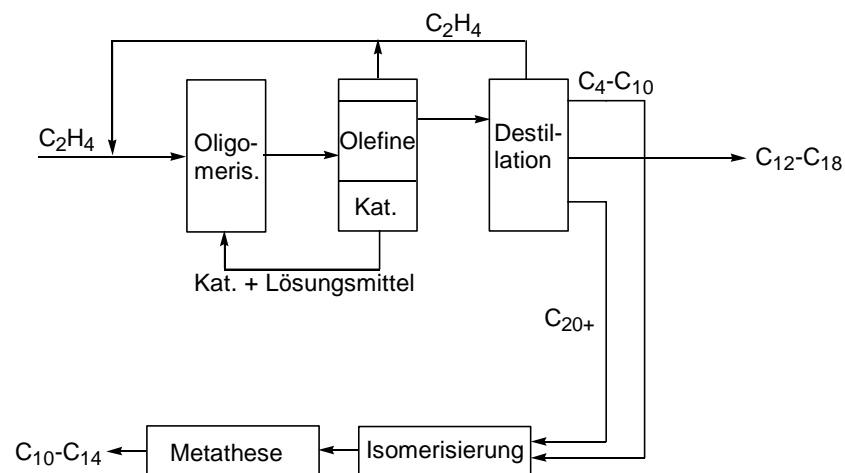
Der Chelateil des Komplexes kontrolliert die Selektivität der Reaktion, während der Organylteil (bestehend aus einem organischen Rest R und einem koordinierenden Liganden L) zur Stabilisierung des Komplexes dient.²⁵

Das Verfahren kann zweiphasig gefahren werden, da der Katalysator in einer polaren Phase gelöst ist, in der die entstehenden unpolaren längerkettigen Olefine nicht löslich sind. Als polare Katalysatormedien wurden bisher folgende Flüssigkeiten untersucht:

- Wasser
unter Verwendung von sulfonierten Liganden²⁶
- 1,4-Butandiol, Ethylenglykol und Polyole
Butandiol ist das Lösungsmittel, das industriell verwendet wird
- perfluorierte Lösungsmittel²⁷
- flüssige Salzschnmelzen (ionische Flüssigkeiten)²⁸

Beim Betrachten des Fließschemas fällt noch eine weitere Besonderheit des Verfahrens auf (Abb.7).

Abbildung 7: Fließschema des SHOP-Prozeß

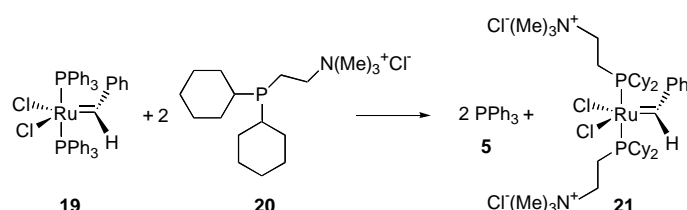


Trotz einer guten Selektivität, die durch Wahl des Katalysators und des Druckes eingestellt werden kann, erhält man bei diesem Prozeß immer noch einen Anteil höherer und niedrigerer Olefine, die kommerziell nicht benötigt werden. Destillativ werden diese abgetrennt und zusammen über einen Isomerisierungsschritt (Na/K auf Al_2O_3 oder MgO als Katalysatormedium) in innenständige Olefine umgewandelt, die dann einer Metathesereaktion unterworfen werden. Dabei entstehen hauptsächlich endständige Olefine mit Kettenlängen

von C₁₁ bis C₁₄. Durch erneute Destillation und Rückführung in den Isomerisierungs-Metathese-Kreislauf gelingt so die Synthese von Alkenen mit jeder gewünschten Anzahl von C-Atomen.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß auch Versuche zur **Metathese**²⁹ in wäßrigen Zweiphasensystemen erfolgreich durchgeführt wurden. *Grubbs* variierte die bekannten Metathesekatalysatoren (wie z.B. **19**) durch Ligandenaustausch so, daß wasserlösliche Katalysatoren entstehen (Schema 3).³⁰

Schema 3: Synthese wasserlöslicher Metathesekatalysatoren



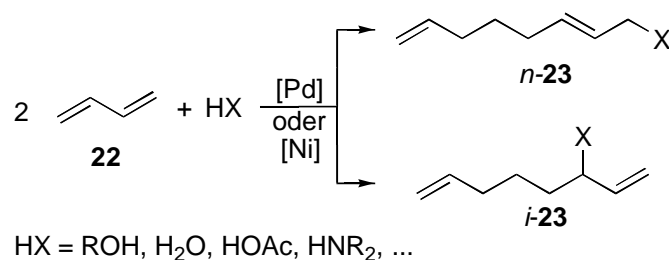
Als Beispiel sei hier der Rutheniumkatalysator **21** aufgeführt, der zwei quartäre Ammoniumsalze als hydrophile funktionelle Gruppen besitzt. Versuche mit dem Austausch der PPh₃-Gruppe durch dessen sulfonierte Derivate brachten nicht die erwünschten Erfolge, da die elektronenziehenden Sulfonsäuregruppen den Katalysator deaktivierten. Die Katalysatoren wurden in der ringöffnenden Metathese eingesetzt und sind damit eine interessante Alternative in der Forschung. Für industrielle Anwendungen hat sich diese Art der Metathese jedoch noch nicht durchgesetzt.

Abschließend ist zum SHOP-Prozeß zu sagen, daß mit dem hier besprochenen Verfahren jährlich fast 1 Mio. Tonnen an α -Olefinen produziert werden. Das entspricht ungefähr der Hälfte der durch Oligomerisation gewonnenen Gesamtproduktion an Olefinen weltweit. Anwendungen finden die SHOP-Olefine (C₁₀-C₁₈) zu ca. 50 % im Detergentienbereich, 30 % werden zu Weichmachern und 20 % zu Schmierölen verarbeitet.

2.2.3 Hydrodimerisierung von Butadien - das Kuraray-Verfahren

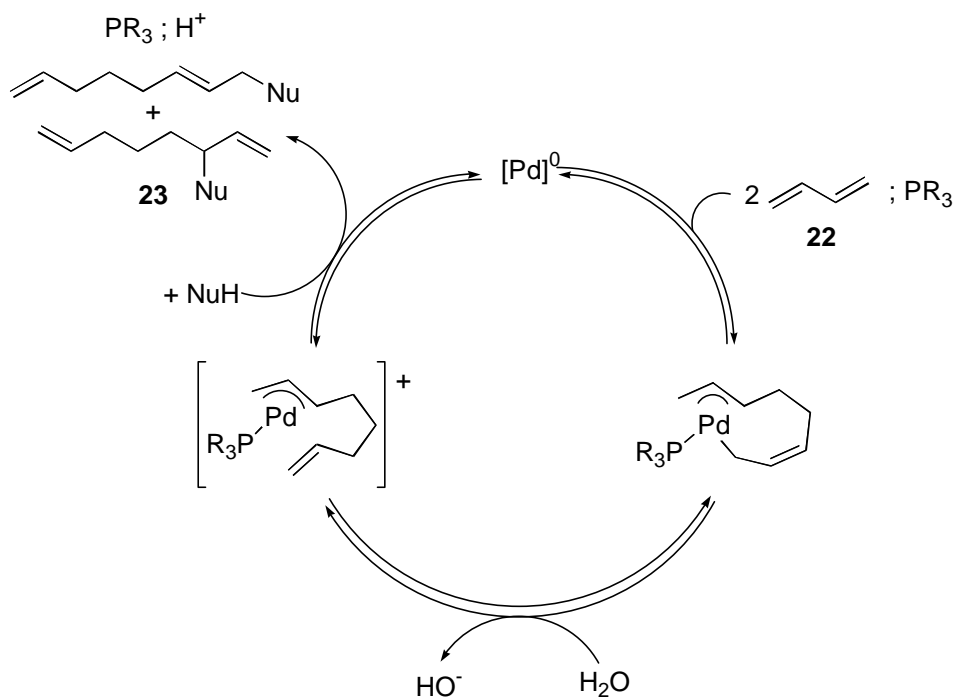
In diesem Kapitel soll eine weitere Reaktion aufgezeigt werden, bei der wasserlösliche Palladiumkatalysatoren industriell verwendet werden. Die Hydrodimerisierung von Butadien **22** und Wasser wird von Kuraray in Japan seit 1991 in einem Maßstab von 5000 Tonnen pro Jahr durchgeführt (Schema 4).^{10, 31}

Schema 4: Hydrodimerisierung von Butadien



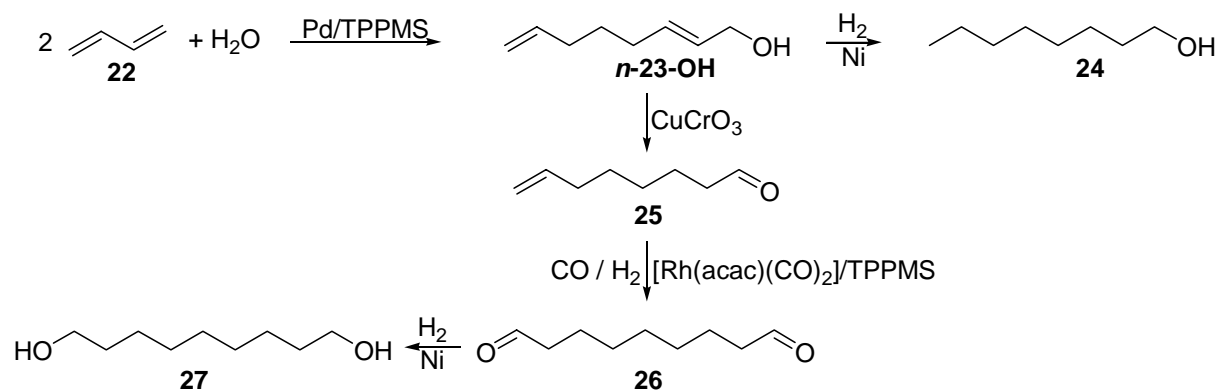
Die Reaktion kann durch Nickel oder auch durch Palladium katalysiert werden. Es zeigte sich jedoch, daß die Selektivität und die Aktivität der Pd-Katalysatoren größer ist. Der vermutete Mechanismus dieser Reaktion ist in Schema 5 wiedergegeben.³²

Schema 5: Katalysezyklus der Dimerisierung³²



Kuraray nutzt dieses Verfahren zur Darstellung von 1-Octanol **24**, welches als Weichmacher für Polyvinylchlorid (PVC) Verwendung findet. Um **24** zu erhalten, muß das nach der Telomerisierung entstandene 2,7-Octadien-1-ol **n-23-OH** Nickel-katalysiert reduziert werden. Eine weitere Verwendungsmöglichkeit für das Zwischenprodukt ist die Verarbeitung zu Nonadiol **27**. Dies geschieht durch einen Hydrierungs-Dehydrierungsschritt mit anschließend zweiphasig geführter Hydroformylierung zu Nonadialdehyd **26**, welches zu dem gewünschten Nonadiol **27** hydriert werden kann (Schema 6).

Schema 6: Produkte des Kuraray-Verfahrens

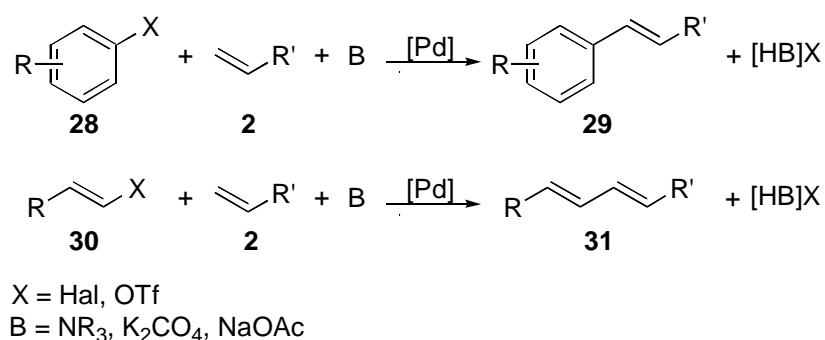


2.3. Palladium-katalysierte Reaktionen in Wasser

2.3.1. Die Heck-Reaktion

Palladium ist wohl das Metall, das in der modernen organischen Chemie am häufigsten als Katalysator Verwendung findet.³³ Wichtig sind dabei vor allem Kupplungsreaktionen, die analog der Heck-Reaktion verlaufen (Schema 7).³⁴

Schema 7: Heck-Reaktion

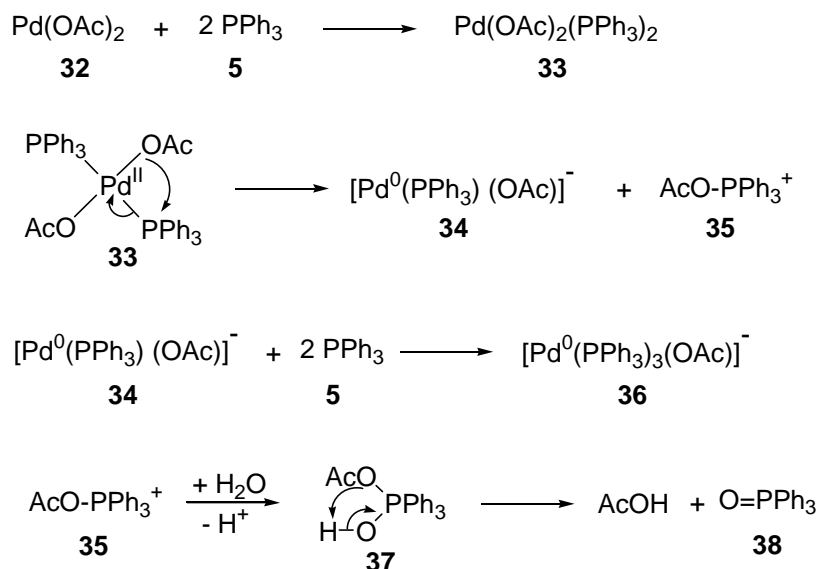


Bei der Heck-Reaktion wird in eine (Pseudo-)halogenaryl- **28** oder -vinylverbindung **30** Palladium(0) inseriert und mit einem Alken **2** gekuppelt.

Aufgrund der schon besprochenen Vorzüge von Katalysereaktionen in Wasser, wurden auch zur Heck-Reaktion Arbeiten auf diesem Gebiet durchgeführt.

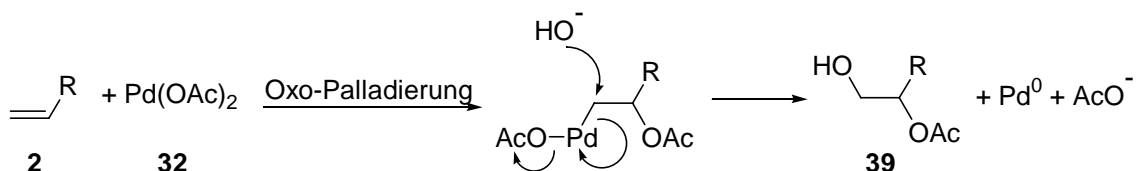
Um das Palladium wasserlöslich zu machen, verwendet man Pd(II) Vorläufer, die meist *in situ* reduziert und durch hydrophile Liganden wie TPPTS **6** komplexiert werden. Die Reduktion kann beispielsweise durch überschüssige Phosphanliganden erfolgen, wie in Schema 8 gezeigt ist.³⁵

Schema 8: Reduktion von Palladium(II) durch Phosphane



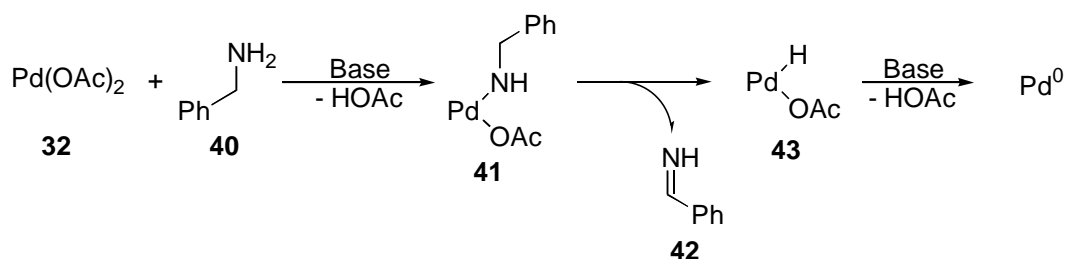
Auch Reaktionen ohne Phosphanliganden können in Wasser durchgeführt werden. Das als Präkatalysator eingesetzte Palladium(II)acetat **32** kann in diesen Fällen nach einem Wacker-Typ ähnlichen Mechanismus durch vorhandene Doppelbindungen reduziert werden (Schema 9).³⁶

Schema 9: Reduktion von Palladium(II) durch Olefine



Eine andere Möglichkeit der Reduktion von Palladium(II) zu Palladium(0) ergibt sich, wenn in der Reaktionslösung aliphatische Amine z.B. als Base vorhanden sind (Schema 10).³⁷

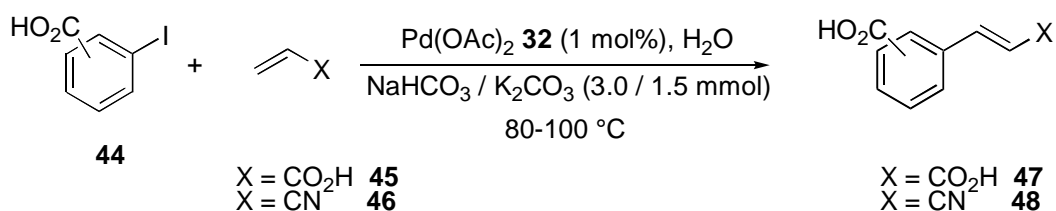
Schema 10: Reduktion von Palladium(II) durch Amine



Bei dem vermuteten Mechanismus bildet sich aus einem zwischenzeitlich auftretenden Palladium(amido)komplex **41** unter β -Hydrideliminierung eine Verbindung **43**, die durch Einwirkung von Base Essigsäure eliminiert und dabei zu Palladium(0) reduziert wird.

Die ersten Heck-Reaktionen in Wasser wurden 1989 ohne Wiederverwertung des Katalysators durchgeführt. Der Arbeitskreis um *Beletskaya* kuppelte Iodbenzoesäure **44** mit Acrylsäure **45** und Acrylnitril **46** zu Benzoezimtsäurederivaten in Ausbeuten von 89-97 %.³⁸

Schema 11: Heck-Reaktion in Wasser

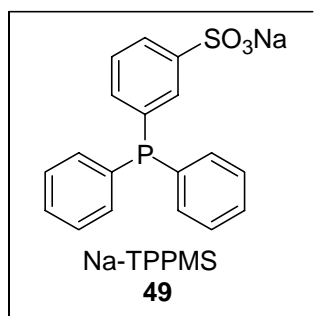


Aufgrund der Wasserlöslichkeit der Produkte und Edukte erwies sich Wasser als optimales Lösungsmittel. Nur die Abtrennung des Katalysators vom ebenfalls hydrophilen Produkt gestaltete sich dadurch schwierig.

2.3.2 Die Suzuki-Reaktion

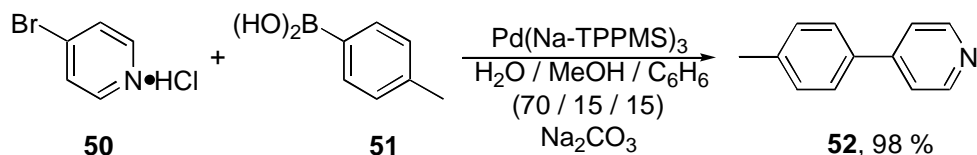
Daß Wasser ein gutes Lösungsmittel auch für andere hydrophile Ausgangsmaterialien sein kann, bewies sich auch im Falle der **Suzuki-Reaktion**,³⁹ die schon früh in wäßrigen Systemen durchgeführt wurde. Arbeiten wurden auf diesem Gebiet von *Casalnuovo* durchgeführt, dessen Arbeitsgruppe es 1990 als erster gelang, die Röntgenstruktur eines Übergangsmetallkomplexes mit sulfonierten Phosphanliganden aufzuklären.⁴⁰ Der von ihm verwendete und untersuchte Katalysator war $\text{Pd}(\text{Na-TPPMS})_3$.

Abbildung 8: Mono-sulfoiertes TPP



Eine Beispielreaktion für die Kupplung von Boronsäuren mit Bromarylen in einem zweiphasigen System ist in Schema 12 dargestellt.

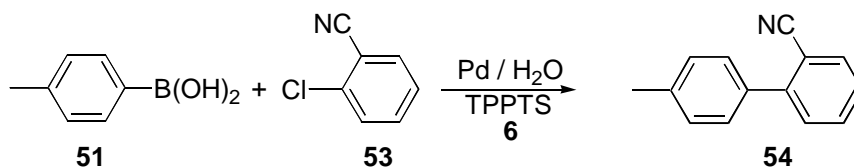
Schema 12: Suzuki-Kupplung in Wasser



Die Reaktion verlief in einem wäßrigen Zweiphasensystem, der Katalysator wurde aber nicht zurückgewonnen und wiederverwertet.

Nachdem es gelang, die billigeren Chlorarene mit Boronsäurederivaten zu koppeln, wurde die Methode auch für die kommerzielle Synthese von Biarylen verwendet. Beispielsweise verwendet Clariant das Verfahren zur Darstellung von 2-Cyano-4'-methylbiphenyl **54** mit $\text{Pd}(\text{TPPTS})_4$ als wasserlöslichem Katalysator (Schema 13).⁴¹

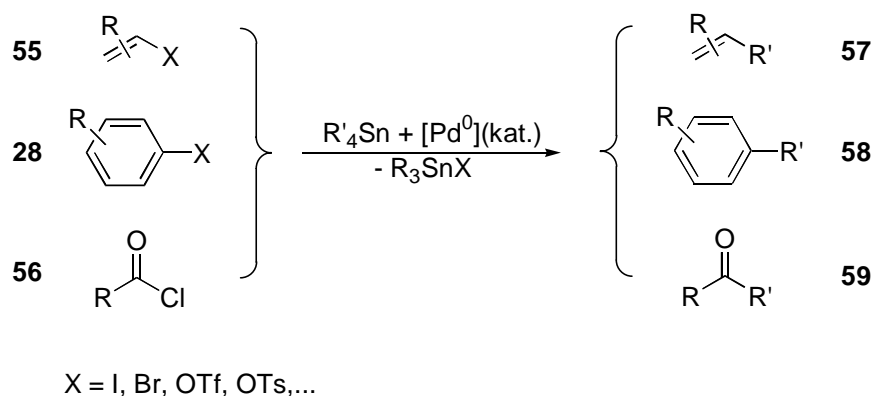
Schema 13: Clariant-Verfahren zur Synthese von **54**



2.3.3. Die Stille-Kupplung

Eine weitere Kreuzkupplung mit Palladium ist die **Stille-Kupplung**.⁴² Bei ihr werden Stannane mit organischen Verbindungen, die die Möglichkeit besitzen, oxidativ an Palladium(0) zu addieren (Vinylhalogenide **55**, Halogenarene **28** und Säurechloride **56**), unter Bildung einer C-C-Bindung gekuppelt.

Schema 14: Die Stille-Kupplung



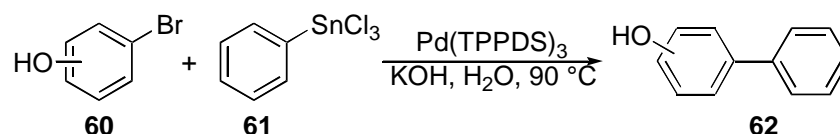
Man erhält mit dieser Reaktion eine hohe Anzahl substituierter Alkene **57** und Arene **58**, und im Falle der Säurechloride Ketone **59** als Produkte. Neben Halogeniden (meist Iodide, Bromide, in Ausnahmen auch Chloride) lassen sich auch Triflate und Tosylate umsetzen und erhöhen damit die Anwendungsbreite der Reaktion. Probleme sind einerseits die hohe Toxizität der Zinnverbindungen und andererseits die Tatsache, daß das Tetraalkylstannan stöchiometrisch der Reaktion zugeführt werden muß, da nur jeweils ein Alkylrest übertragen wird. Aus ökonomischer Sicht ist es daher besonders bei komplexen Molekülen von Vorteil, Stannane zu synthetisieren, bei denen selektiv nur der gewünschte Rest übertragen wird und drei unreaktive Gruppen am Zinn verbleiben. Man macht sich dabei zunutze, daß die Geschwindigkeit, mit der σ -Liganden von Zinn auf Palladium übertragen werden, mit der folgenden Reihenfolge abnehmen:



1995 berichteten *Beletskaya*⁴³ und *Collum*⁴⁴ unabhängig voneinander über die Verwendung von Alkyl- und Aryltrichlorstannanen anstatt der zuvor verwendeten Tetraalkylzinn-

verbindungen. Damit gelang es, den Nachteil zu umgehen, daß drei, für die Reaktion nicht verwendete Alkylgruppen, am Zinn eingebaut werden müssen. Auch die Toxizität ist bei Zinnchloriden deutlich geringer, und die Synthese von Monoalkyltrichlorstannanen ausgehend von Zinn(II)-verbindungen gestaltet sich einfach. Ein weiterer Vorteil kommt hinzu, wenn man die Reaktion in Wasser durchführt. Durch die Hydrolyse der Zinn-Halogen-Bindung wird die Hydrophilie erhöht, die Kohlenstoff-Zinn-Bindung für den Angriff (Transmetallierung) aktiviert und die Toxizität der Nebenprodukte verringert (Schema 15).

Schema 15: Stille-Kupplung mit Phenyltrichlorstannan

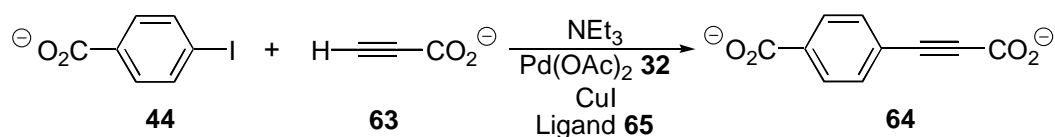


Für die Kupplungen in Wasser wurden das zweifach sulfonierte TPP-Derivat TPPDS sowie TPPMS **49** als Liganden verwendet. Als Organozinnreagenz erwies sich Phenyltrichlorstannan **61** am reaktivsten, aber auch der Transfer von Methylgruppen konnte erfolgreich durchgeführt werden.

2.3.4. Die Sonogashira-Kupplung

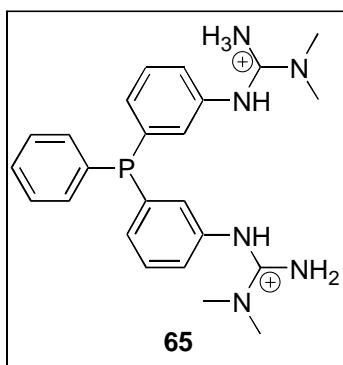
Bei der Sonogashira-Kupplung wird ein Alkin Kupfer-vermittelt, Palladium-katalysiert mit einem Halogenaren gekreuzgekuppelt.⁴⁵ Die Verwendung dieser Reaktion in einem wässrigen Medium gestattet die Umsetzung von hydrophilen Reagentien, deren Unlöslichkeit in organischen Lösungsmitteln zu Problemen führen würde. *Schmidtchen* beschrieb 1998 die Kupplung der Iodcarbonsäure **44** mit beispielsweise Propiolsäure **63** (Schema 16).⁴⁶

Schema 16: Sonogashira-Kupplung in Wasser



Als wasserlöslichen Liganden verwendete die Gruppe um Schmidtchen neben dem schon besprochenen Na-TPPTS **6** auch ein Guanidinium-substituiertes Derivat von Triphenylphosphan **65** (Abb. 9).

Abbildung 9: Wasserlösliches TPP-Derivat zur Sonogashira-Kupplung



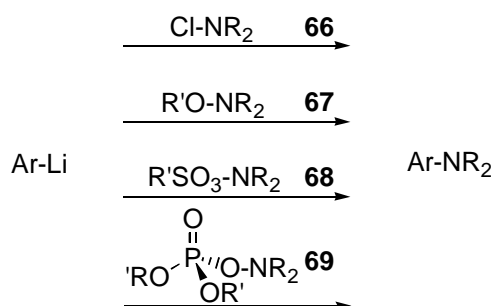
Es zeigt sich also, daß mit wasserlöslichen Palladiumkatalysatoren eine große Zahl von Kupplungen und Kreuzkupplungen in Wasser durchgeführt werden kann und damit auch eine zweiphasige Reaktionsführung möglich sein sollte. Dies könnte die Kosten einer Palladium-katalysierten Reaktion so weit senken, daß die moderne Übergangsmetallchemie auch industrielle Anwendungen finden kann. Bisher schränken die hohen Kosten der homogenen Katalysatoren deren industrielle Nutzung jedoch ein.⁴⁷

3. Palladium-katalysierte Aminierung von Halogenarenen

Arylamine sind wichtige organische Verbindungen, die in vielen Bereichen, beispielsweise in Pharmaka, in Pigmenten und elektronischen Materialien, Anwendung finden. Zwei der zwanzig "top-selling" Medikamente enthalten eine aromatische Kohlenstoff-Stickstoff-Bindung.⁴⁸

Aus diesem Grund gibt es viele Synthesemethoden für Arylamine, die jedoch meistens unter extremen Reaktionsbedingungen verlaufen und sehr substratspezifisch sind. Beispiele hierfür sind die Gabriel-Synthese (Arylbromide und Iodide nur unter Kupfer(I)-Salz Zugabe)⁴⁹, der Abbau von Carbonsäurederivaten und anschließende Umlagerung nach *Curtius*, *Hofmann*, *Lossen* oder *Schmidt*, die Reduktion von Nitroverbindungen, Nitrilen, Oximen, Amiden, Imiden oder Aziden.⁵⁰ Eine weitere Möglichkeit ist die Umsetzung von metallierten Verbindungen (Lithiumderivate ergeben dabei höhere Ausbeuten als die entsprechenden Grignardverbindungen) mit elektrophilen Stickstoffverbindungen wie z.B. Chloraminen **66**, O-Alkylaminen **67**, O-Sulfonylhydroxylaminen **68** oder O-Phosphoryl-N,N-dialkylhydroxylaminen **69** (Schema 17).⁵¹

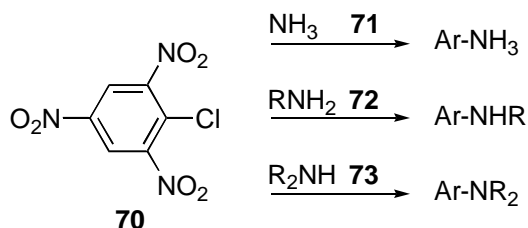
Schema 17: Aminierung von Metallarylen



In Gegenwart von Übergangsmetallhalogeniden ist es auch möglich, Stickstoff direkt mit Aryllithiumverbindungen zu Anilinderivaten zu kuppeln.⁵²

Auch durch nucleophile Substitution an aktivierten Aromaten lassen sich Anilinderivate synthetisieren. Als Beispiel sei hier in Schema 18 die Reaktion von 2,4,6-Trinitrochlorobenzol **70** mit Ammoniak **71**, primären und sekundären Aminen **71**, **72** aufgeführt.⁵³

Schema 18: Synthese von Arylaminen aus **70**



Die Wahl des Beispielmoleküls **70** verdeutlicht, wie substratspezifisch die angegebenen Synthesemethoden sind. Auch bei den Synthesen, die von Metallarylen ausgehen, sind die Ausgangsverbindungen aufgrund von funktionellen Gruppen, die keine lithiierenden Angriffe tolerieren, oft nicht darstellbar. Die Alternative, ausgehend von Halogenarylen, die oft leichter zugänglich sind, katalytisch Amine zu synthetisieren, ist daher verlockend.

3.1. Frühe Palladium-katalysierte Aminierung

Ausgehend von den vielen Palladium- und Nickel-katalysierten C-C-Bindungsknüpfungen begannen die Arbeitskreise von *Buchwald* und *Hartwig* Anfang der 90iger Jahre die Entwicklung eines Katalysesystems zur Knüpfung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen.⁵⁴

Ihr Ziel war es, ein Verfahren zu entwickeln, das

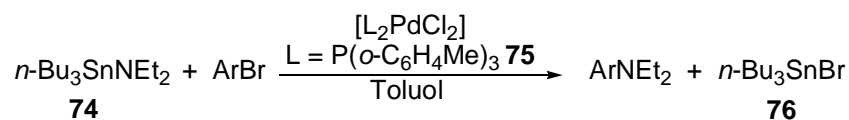
1. effizient und unter einfachen experimentellen Bedingungen durchführbar ist,
2. generell anwendbar auf elektronenreiche und -arme aromatische Systeme ist,
3. die Umsetzung verschiedenster Amine erlaubt,
4. viele funktionelle Gruppen toleriert,
5. kostengünstig ist,
6. geringe Katalysatormengen benötigt,
7. Iod-, Brom-, und vor allem Chlorarene sowie Sulfonatsubstrate (z.B. OTf) kuppelt,
8. im akademischen wie auch im industriellen Labor anwendbar ist,

und

9. auf die kombinatorische Chemie übertragbar sein sollte.

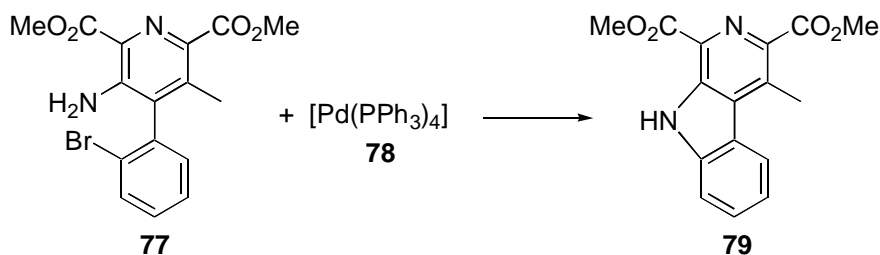
Sowohl *Buchwald* wie auch *Hartwig* berufen sich auf einen Artikel von *Migita* aus dem Jahr 1983, dessen Gruppe Aminostannane **74** mit Bromarenen Palladium-katalysiert kuppelte (Schema 19).⁵⁵

Schema 19: Aminierung von Bromarenen mit Aminostannanen



Obwohl die Idee einer katalysierten Aminierung vielversprechend war, blieb *Migita*s Arbeit zehn Jahre lang unbeachtet. Erwähnt werden soll aber trotzdem die Arbeit von *Boger*, der 1984 bei der Synthese des Naturstoffs Lavendamycin **79** einen Palladium-vermittelten Ringschluß als Schlüsselschritt anwendete (Schema 20).⁵⁶

Schema 20: Synthese von Lavendamycin **79**



Boger beschrieb aber, daß er stöchiometrische Mengen an Palladium benötigte, weil mit 1 Mol% Tetrakis(triphenylphosphine)palladium **78** keine Reaktion stattfand. Aufgrund der neusten Ergebnisse in der Palladium-katalysierten Aminierung ist zu vermuten, daß nach Zugabe einer Base die Reaktion auch katalytisch durchführbar sein sollte.

1994 griff *Buchwald* *Migita*s Arbeiten auf und begann diese Reaktion zu optimieren.⁵⁷ Es gelang ihm, mit in situ hergestellten Zinnamiden, Bromarene mit Alkyl-, Alkoxy-, und Estersubstituenten zu kuppeln. Das System blieb jedoch immer auf sekundäre Amine als Ausgangsverbindungen beschränkt.

Arbeiten, mit dem Ziel, die feuchtigkeitsempfindlichen und giftigen Zinnverbindungen durch andere Aminderivate wie z.B. Aminoborane zu ersetzen, folgten.

1995 veröffentlichten *Buchwald* und *Hartwig* zeitgleich ihre Ergebnisse zur Zinn-freien Aminierung von Arylhalogeniden.^{58,59} Es zeigte sich, daß bei Verwendung eines Alkoxides

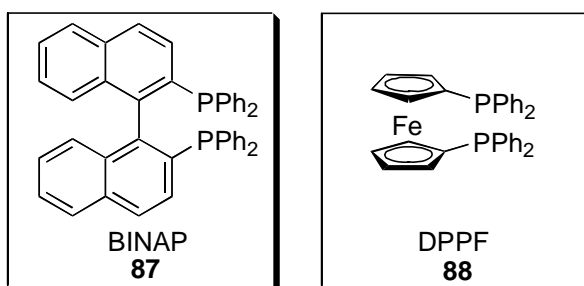
Schema 21: Zinn-freie Aminierung von Arylhalogeniden



3.2. Katalysatoren mit chelatisierenden Liganden

1996 veröffentlichten die Gruppen um *Buchwald* und *Hartwig* ihre Arbeiten mit chelatisierenden Liganden.^{61,62} *Buchwald* arbeitete mit BINAP **87**, *Hartwig* mit DPPF **88** als Ligand für das Katalysatorsystem (Abb. 10). Mit beiden Katalysatoren gelangen gute Ausbeuten bei der Kupplung von elektronenarmen und elektronenreichen Bromarylen mit primären und sekundären Aminen.

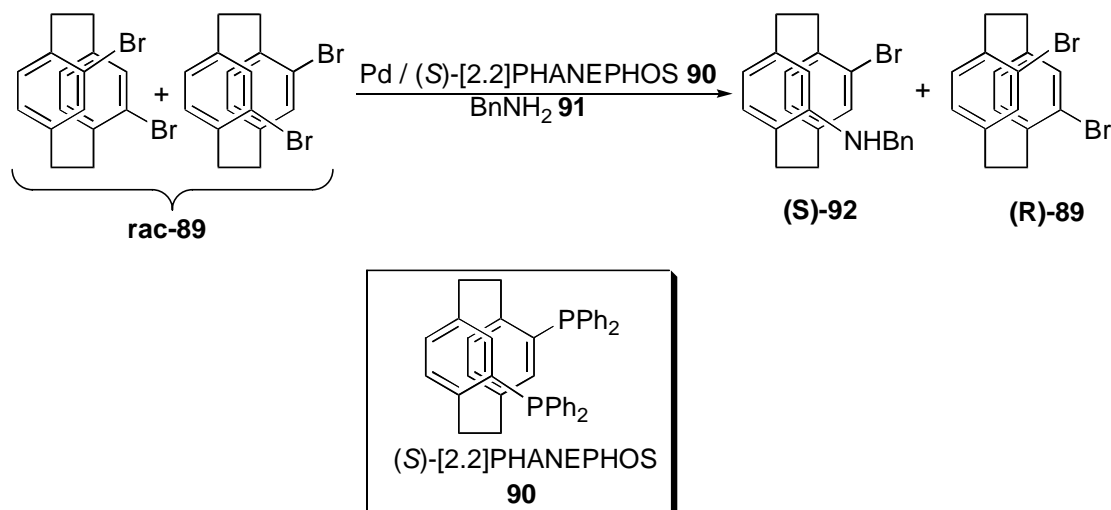
Abbildung 10: Chelatisierende Liganden



BINAP **87**⁶³ erwies sich bei der Kupplung von elektronisch neutralen Arylhalogeniden und Alkylaminen als besserer Ligand, und die Katalysatorkonzentration konnte in günstigen Fällen auf unter 0.05 Mol% gesenkt werden. Anzumerken ist weiterhin, daß BINAP **87** ein chiraler Ligand ist, in Aminierungsreaktionen jedoch aus Kostengründen als Racemat eingesetzt wurde. Die Verwendung von enantiomerenreinem BINAP **87** gab keine Ausbeuteveränderungen.

Ein Beispiel, in dem chirale Liganden bei einer Aminierung benutzt wurden, um Enantiomere zu trennen, ist die Arbeit von *Rossen* aus dem Jahr 1997.⁶⁴ Er konnte zeigen, daß bei der Aminierung von racemischem Dibrom[2.2]paracyclophan **rac-89** unter Verwendung eines chiralen Katalysators aus Palladium und PHANEPOS **90**, einem planar chiralen Cyclophanliganden, die Reaktion mit *einem* Enantiomer bevorzugt verläuft (Schema 23).

Schema 23: Enantioselektive Aminierung



Das gewünschte, nichtumgesetzte Dibromparacyclophan **(R)-89** wurde in einem Enantiomerenüberschuß von bis zu 84 %ee gewonnen. Mit dieser Enantiomerenanreicherung gelang es, das reine (R)-[2.2]PHANEPHOS zu synthetisieren, welches bei Ruthenium-katalysierten Hydrogenierungen verwendet werden kann. *Rossen* kommentierte die Synthese des chiralen Liganden wie folgt:

”Interestingly, enantiomerically pure (S)-89 is the starting material for the preparation of the catalyst ligand (S)-[2.2]PHANEPHOS 90, and as the (S)-[2.2]PHANEPHOS 90/ Pd-catalyzed reaction leaves behind (R)-89, the chiral catalyst is thus helping to breed its own chirality from racemic starting material, albeit in its enantiomeric form.”

3.3. Kupplungen von Aryltriflaten

Neben Halogenarylen können in Palladium-katalysierten Reaktionen, wie zum Beispiel der Heck-Reaktion, auch Triflate, die leicht aus den abgeleiteten Phenolderivaten synthetisiert werden können, als Ausgangsverbindung verwendet werden. Es lag daher auf der Hand, diese Gruppe von Verbindungen ebenfalls in einer Aminierungssequenz zu testen.

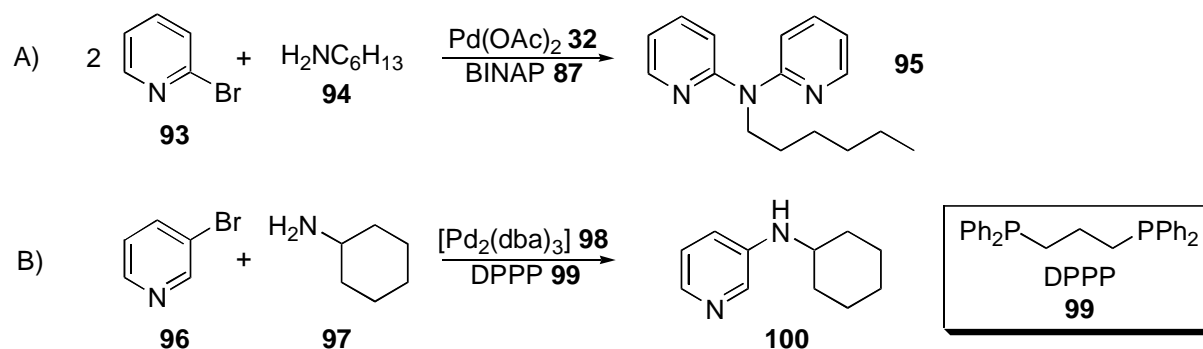
Bei der Kupplung von Triflaten in der Heck-Reaktion erweist es sich oft als günstig, chelatisierende Liganden für das Katalysatorsystem zu benutzen.⁶⁵ Der gleiche Effekt zeigte sich auch bei der Aminierung, bei der sich Katalysatoren mit BINAP **87** und DPPF **88** als vorteilhaft erwiesen.⁶⁶ Das Syntheseprotokoll gleicht dem der Kupplung von Halogenarylen

mit dem Unterschied, daß elektronenarme Triflate unter den basischen Bedingungen leicht zu den Phenolaten gespalten und damit der Reaktion entzogen werden. Verhindern kann man dies durch langsame Zugabe des Triflats zur Reaktionslösung bzw. durch Verwendung des wenig basischen Cäsiumcarbonats anstelle von Natrium-*tert*-butylat **82**.

3.4. Kupplungen von heteroaromatischen Halogeniden

Auch die Kupplung von heteroaromatischen Halogeniden mit Aminen konnte von der Arbeitsgruppe um *Buchwald* mit dem BINAP **87**-Komplex als Katalysator bewerkstelligt werden. Nicht-chelatisierende, schwache Liganden wie $P(o\text{-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3$ **75** können von Stickstoff-haltigen Aromaten verdrängt werden und sind deshalb für diese Art der Katalyse ungeeignet.⁶⁷ Zwei Beispiele sind in Schema 24 dargestellt.

Schema 24: Aminierung von heteroaromatischen Halogeniden



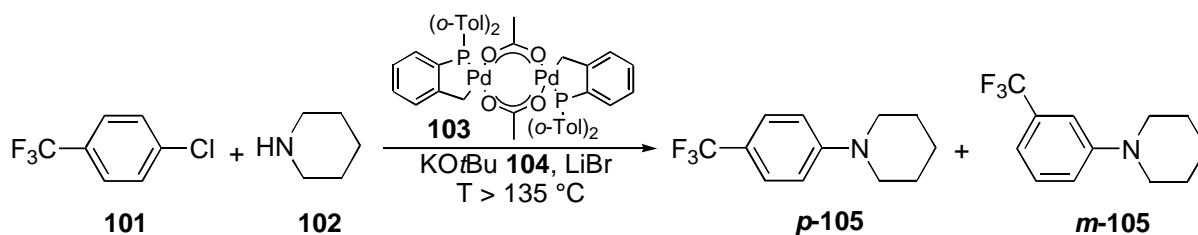
In Beispielreaktion B wurde ein anderer Ligand als BINAP **87** verwendet, und zwar der billigere aber auch chelatisierende Ligand Propan-1,3-diylbis(diphenylphosphan) (DPPP) **99**. Es zeigte sich, daß auch dieser Ligand bei manchen Reaktionen gute Ausbeuten lieferte.

3.5. Kupplungen von Chlorarylen

Bisher wurden nur Kupplungen von Brom-, Iod- oder Triflatarylen besprochen, dabei ist die Kupplung von Chlorarylen aufgrund ihrer deutlich geringeren Kosten gegenüber anderen Abgangsgruppen industriell von großer Bedeutung.⁶⁸ Der Nachteil von Chlorverbindungen ist deren Reaktionsträgheit, die durch hohe Energiekosten ausgeglichen werden muß. Reaktionen, die durch Palladium katalysiert werden, lassen sich durch Wahl des verwendeten Liganden so optimieren, daß auch Chlorverbindungen Kupplungsreaktionen eingehen. Allgemein kann man sagen, daß vor allem elektronenreiche Liganden dazu in der Lage sind.

Erste Aminierungen von Chlorarenen gelangen *Beller* und *Herrmann* 1997.⁶⁹ Unter anderem gelang die Kupplung von *p*-Chlorbenzotrifluorid **101** mit Piperidin **102** in 98 % Ausbeute. Als Katalysator wirkte der Palladacyclus **103**.⁷⁰ Die Reaktion verlief nur erfolgreich bei hohen Temperaturen und mit Lithiumbromid als Co-Katalysator (Schema 25).

Schema 25: Erste Aminierungen von Chlorarenen



Das Produktverhältnis von *para*- zu *meta*-Verbindung **105** lag bei diesem Beispiel bei 13:1. Es deutet darauf hin, daß bei den hohen Temperaturen auch eine Additionsreaktion stattfindet, die über das Arin als Zwischenstufe verläuft. Bei Verzicht auf einen Palladiumkatalysator wurde das Produkt in 79 % Ausbeute als 1:1-Gemisch der Isomere erhalten.

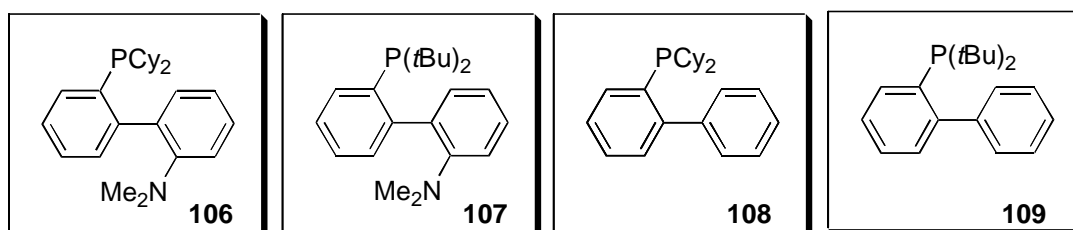
Tanaka und *Reddy* konnten im gleichen Jahr ebenfalls Chloraryle mit $\text{Pd}(\text{PCy}_3)_2\text{Cl}_2$ als Katalysator kuppeln. Auch hier war die eingestellte Reaktionstemperatur mit $120\text{ }^\circ\text{C}$ relativ hoch.⁷¹

Buchwald beschrieb 1998, daß er Suzuki-Kupplungen von elektronenarmen und elektronenreichen Arylchloriden mit **106** als Ligand erfolgreich bei Raumtemperatur durchführen konnte.⁷² Nur die Kupplung von Arylaminen mit Chlorarylen, mit Ausnahme des

sehr reaktiven 4-Chlorbenzonitrils, gelang mit Hilfe dieses Katalysatorsystems nicht. Der sterisch anspruchsvollere Ligand **107** zeigte bei der Synthese von C-O-Bindungen gegenüber **106** eine höhere Effektivität.⁷³

Dieses Ergebnis, zusammen mit den Befunden, daß der desaminierte Ligand **108** genauso wirkungsvoll wie **107** ist, veranlaßte *Buchwald*, 2-Di-*tert*-Butylphosphanyl-biphenyl **109** als Ligand in der Palladium-katalysierten Aminierung zu testen.

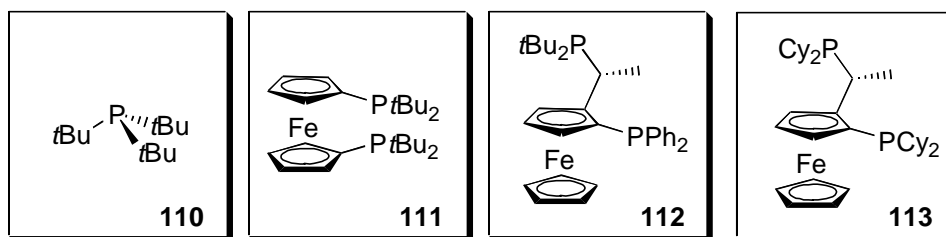
Abbildung 11: Sterisch anspruchsvolle Liganden für die Kupplung von Arylchloriden



Die Ergebnisse von *Buchwald* zeigten, daß mit **109** als Ligand Kupplungen von Aminen mit Chlorarylen auch bei Raumtemperatur in hohen Ausbeuten gelingen können. Beschränkt ist diese Reaktion auf sekundäre Amine (primäre Amine lassen sich nur in hoher Ausbeute kuppeln, wenn ein Substituent in *ortho*-Stellung zum Chlor im Molekül vorhanden ist) und auf Substrate, die keine basenlabilen funktionellen Gruppen tragen, da das als Base verwendete NaOtBu **82** durch keine schwächere Base ersetzt werden konnte.

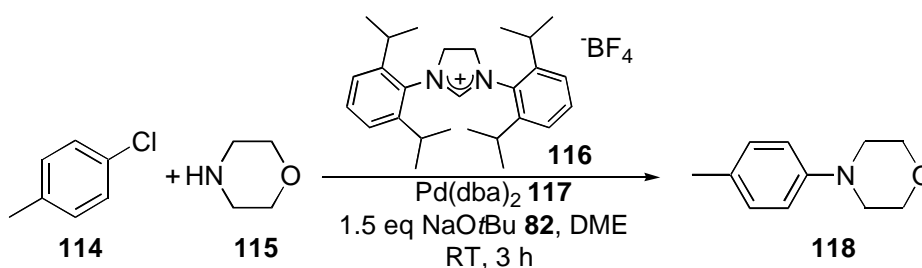
Als Alternative beschrieb *Hartwig* 1999 die Verwendung von Tris-*tert*-butylphosphan **110**⁷⁴ als käuflich erwerblichen Liganden für die Kupplung von Arylchloriden mit Aminen bei niedrigen Temperaturen.⁷⁵ **110** wurde 1998 schon von *Yamamoto* für die Kupplung zu substituierten Triarylaminen verwendet, die Reaktionstemperaturen waren mit 130 °C aber noch sehr hoch.⁷⁶ Weiterhin beschrieb *Hartwig* auch Katalysen mit sterisch anspruchsvollen, elektronenreichen Derivaten des DPPF.^{77,78}

Abbildung 12: Elektronenreiche Phosphanliganden



2000 veröffentlichte *Hartwig* die Verwendung eines Carbenliganden **116** zur Kupplung von Chlorarenen mit Aminen (Schema 26).⁷⁹

Schema 26: Aminierung mit Carbenliganden

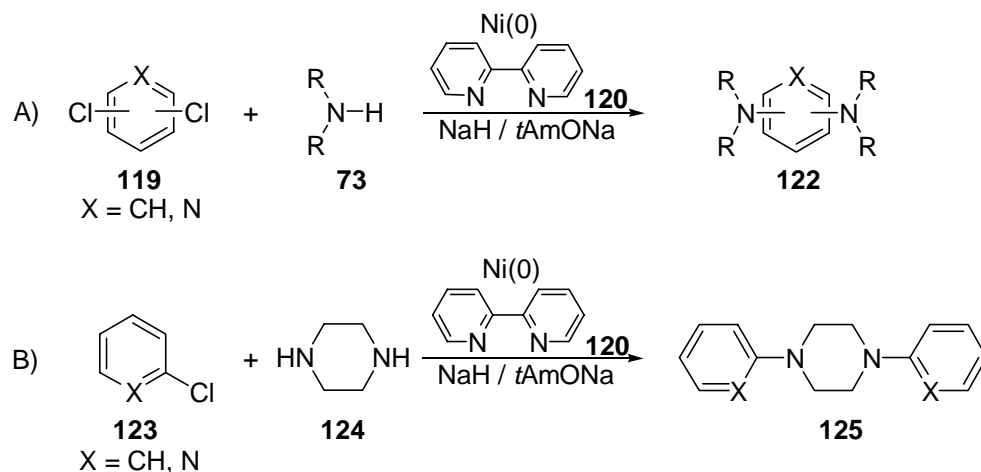


Die Reaktion ist zwar auf primäre oder sterisch anspruchslose sekundäre Amine unter Verwendung der starken Base Natrium-*tert*-butylat **82** beschränkt, lässt sich aber dann bei geringer Katalysatorkonzentration von 1 Mol% teilweise bei Raumtemperatur durchführen.

3.6. Nickel-katalysierte Aminierungen von Chlorarenen

Die Aminierung von Chlorarylen soll hier zu einer anderen katalytischen Aminierung überleiten, und zwar zu der mit Nickel(0)-Katalysatoren.⁸⁰ Mit Nickel gelingen überraschend gute Kupplungen von Chloraromaten mit Aminen, wie die Beispiele von *Fort* zeigen (Schema 27).^{80c,d}

Schema 27: Nickel-katalysierte Aminierung von Chlorarenen



Der verwendete Nickelkatalysator wird in *situ* aus Nickelacetat und 2,2'-Bipyridin **120** gewonnen. Als Base wirkt Natrium-*t*-amylat **121**. Der Katalysatoranteil ist verglichen mit denen in der Palladium-katalysierten Reaktionsführung mit 10 bis 20 Mol% sehr hoch. Ein Vorteil ist aber der deutlich niedrigere Preis von Nickel. Somit stellt die Verwendung von Nickel eine Alternative zur Katalyse mit Palladium dar. In der Synthese von Pharmazeutika ist Nickel aufgrund seiner hohen Toxizität jedoch unerwünscht.

3.7. Anwendungen der Aminierungsreaktion

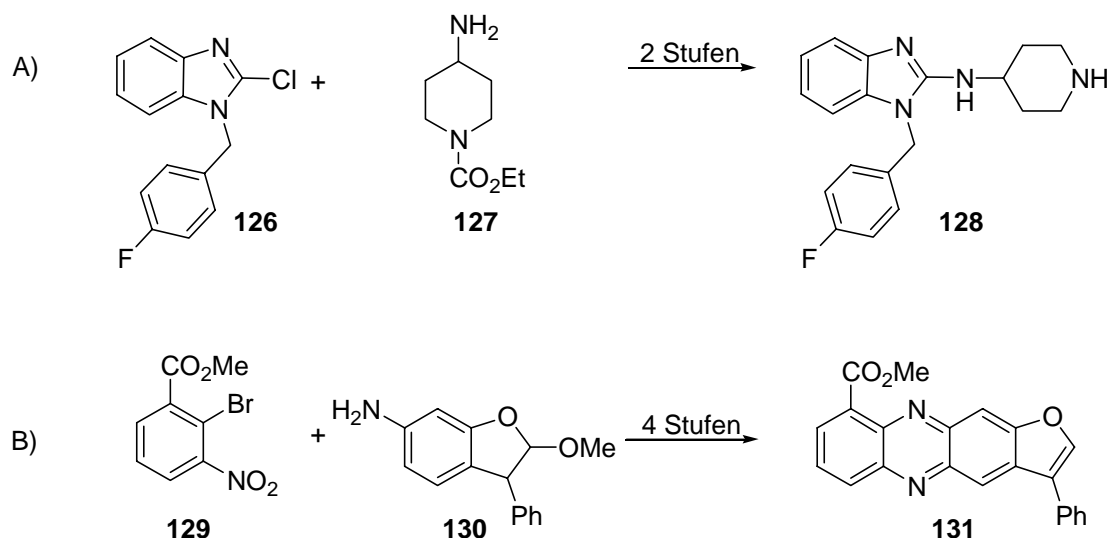
Die Palladium-katalysierte Aminierung von Halogenarenen ist, wie beschrieben, eine noch relativ junge Reaktion, und es ist deshalb erstaunlich, wie viele Anwendungen in dieser kurzen Zeit veröffentlicht wurden. Einige interessante Beispiele sollen hier zusammengefaßt werden.

3.7.1. Pd-katalysierte Aminierung in der Naturstoffsynthese

Stickstoffverbrückte Aromaten findet man in der Natur sehr häufig. Es ist deshalb auch kein Wunder, daß die Idee, sie über eine Pd-katalysierte Kupplung aus billigen Ausgangsmaterialien zu synthetisieren, schnell als Methode aufgegriffen wurde. Beispiele dafür ist die Synthese von Norastemizol **128**,⁸¹ einem Derivat des Astemizols, welches als Histamin H₁-Rezeptor Antagonist bei der Behandlung von Allergikern eingesetzt wird (Schema 28 A).

Ein anderes Beispiel ist die Synthese von Phenanzinderivaten **131**,⁸² wobei die Pd-katalysierte Aminierung sogar zweimal angewendet wird: um die Aromaten zu verknüpfen und um anschließend den Ring, nach Reduktion der Nitrogruppe und regioselektiver Bromierung, zu schließen (Schema 28 B).

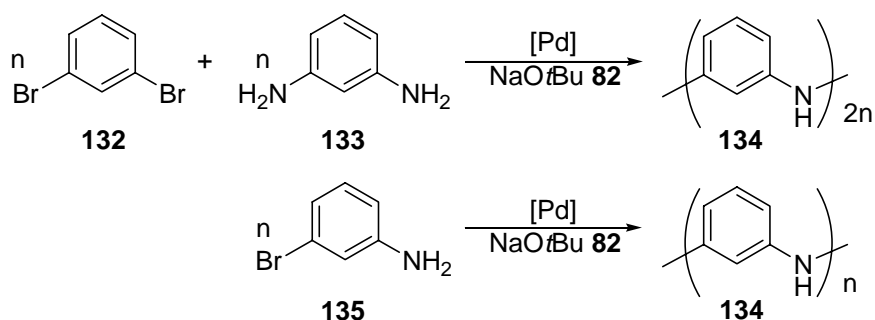
Schema 28: Aminierungen in der Naturstoffsynthese



3.7.2. Synthese von Polymeren und Dendrimeren

Bei Einsatz von Aromaten, die zwei funktionelle Gruppen zur Kupplung besitzen, wie Dibrom- **132** und Diaminobenzolen **133** oder Aminobrombenzolen **135** führt die Palladiumkatalyse zu Poly- oder Oligomeren des Anilins **134** (Schema 29).⁸³ Polyaniline sind aufgrund ihrer ferromagnetischen Eigenschaften interessante Moleküle für die Materialforschung.

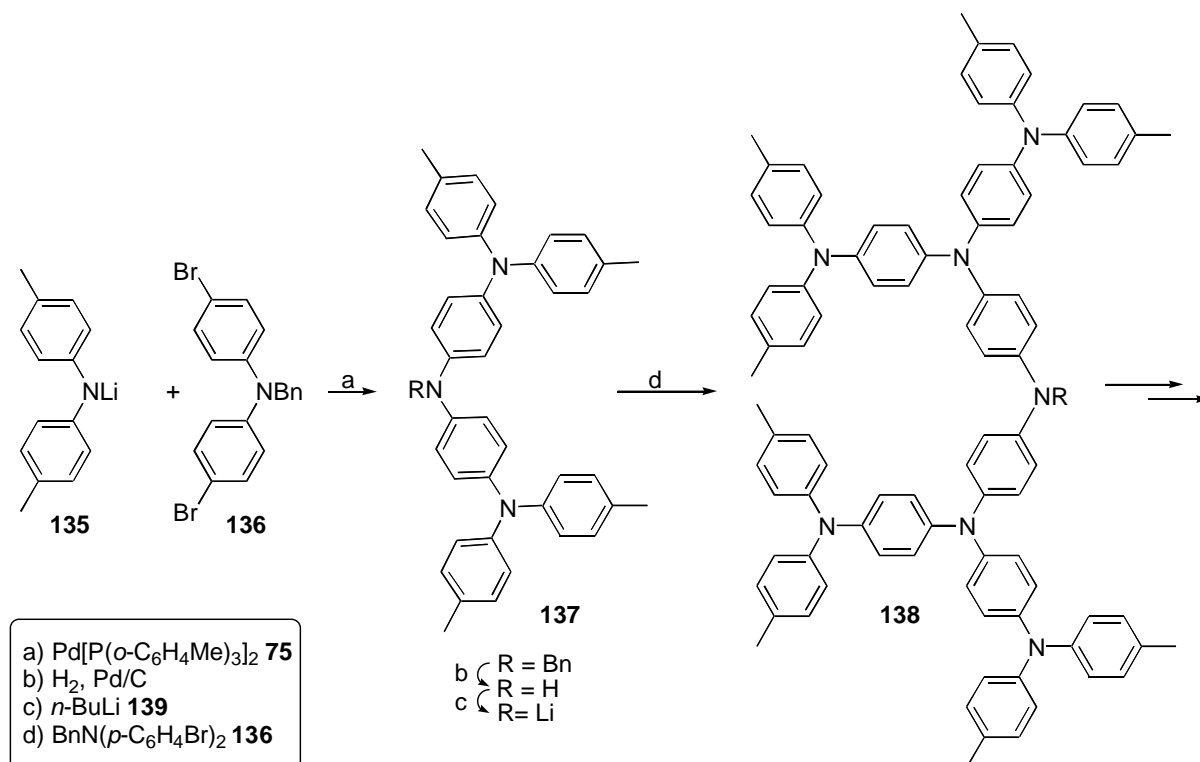
Schema 29: Synthese von Polyanilin **135**



Die Katalyse konnte mit verschiedenen Katalysatorsystemen erfolgreich durchgeführt werden, wobei die besten Ausbeuten von 86 % mit BINAP **87** erreicht wurden. Ohne Ligand, also nur mit $Pd_2(dba)_3$ **98** als Katalysator, konnten nur Oligomere erhalten werden.

Die Arbeitsgruppe von *Hartwig* konnte mit Hilfe von Schutzgruppentechnik Triarylamin dendrimere **138** aufbauen, die wie Polyaniline **134** in den verschiedensten Bereichen Anwendung finden.⁸⁴ Als Edukt der Reaktionskette verwenden sie Benzylgeschütztes Bis(4-bromphenyl)amin **136**, welches mit Lithiumditolylamid **135** umgesetzt wird. Durch Abspalten der Benzylschutzgruppe und anschließende Lithiierung erhält man wieder ein kupplungsfähiges Zwischenprodukt, das weiter eingesetzt werden kann (Schema 30).

Schema 30: Synthese von Dendrimeren

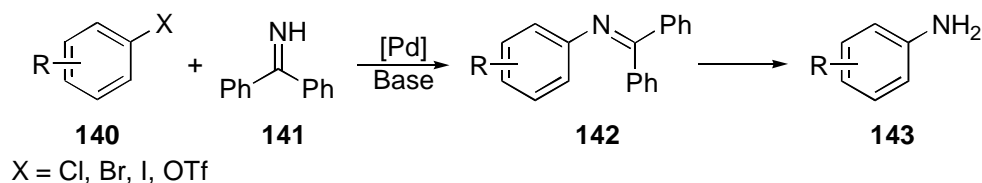


3.7.3. Synthese von Anilinderivaten

Ein synthetisches Problem bereitet auch heute noch die Einführung einer NH_2 -Funktion in ein aromatisches System. Meistens wird der Weg über die Nitrierung mit anschließender Reduktion gewählt.⁸⁵ Die oft harten Reaktionsbedingungen und die nicht selektive Reduktion werden dabei von im Molekül vorhandenen funktionellen Gruppen selten toleriert. Die Palladium-katalysierte Aminierung könnte hier einen Ausweg bieten und Halogene oder Phenolderivate in Aniline überführen. Bisher ist noch keine Kupplung von Halogenarylen mit Ammoniak beschrieben worden, welche den direkten Zugang zu Anilinderivaten bieten würde. Statt dessen wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen Methoden entwickelt, um Palladium-katalysiert Vorläufer zu synthetisieren, die sich leicht in die Aminfunktion umwandeln lassen.

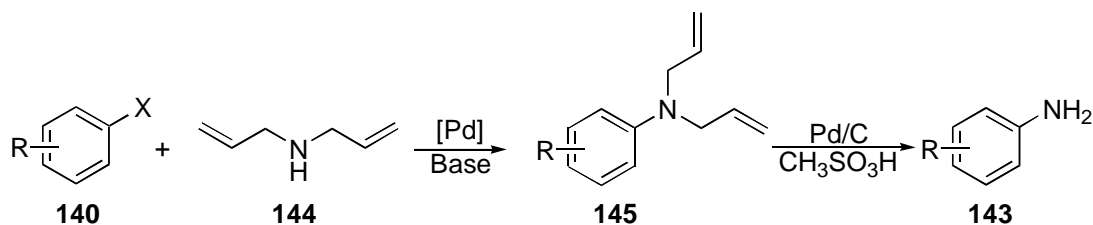
Buchwald et al. beschrieben die Kupplung von Halogenarylen (oder Triflaten) **140** mit Benzophenonimin **141** (Schema 31).⁸⁶ Die Entschützung ist sehr einfach und kann durch verschiedene Methoden geschehen.⁸⁷

Schema 31: Synthese von Anilinderivaten mit Benzophenonimin **141**



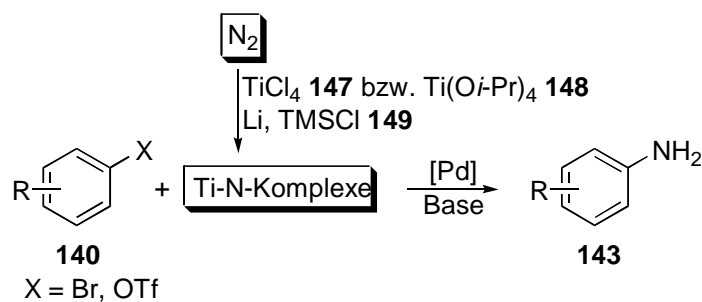
Die Gruppe um *Putman* ging einen anderen Weg, indem sie Diallylamin **144** als Kupplungspartner verwendete, welches dann mit Methansulfonsäure **146** über Palladium auf Kohle deallyliert werden konnte (Schema 32).⁸⁸

Schema 32: Synthese von Anilinderivaten mit Diallylamin **141**



Eine interessante Arbeit ist auch die von *Mori*, dem es gelang, elementaren Stickstoff als direkten Synthesevorläufer zu nutzen. Durch Transmetallierung wurden Titan-Stickstoffkomplexe mit Arylpalladiumkomplexen zu Anilinderivaten gekuppelt.⁸⁹

Schema 33: Synthese von Anilinderivaten mit Stickstoff



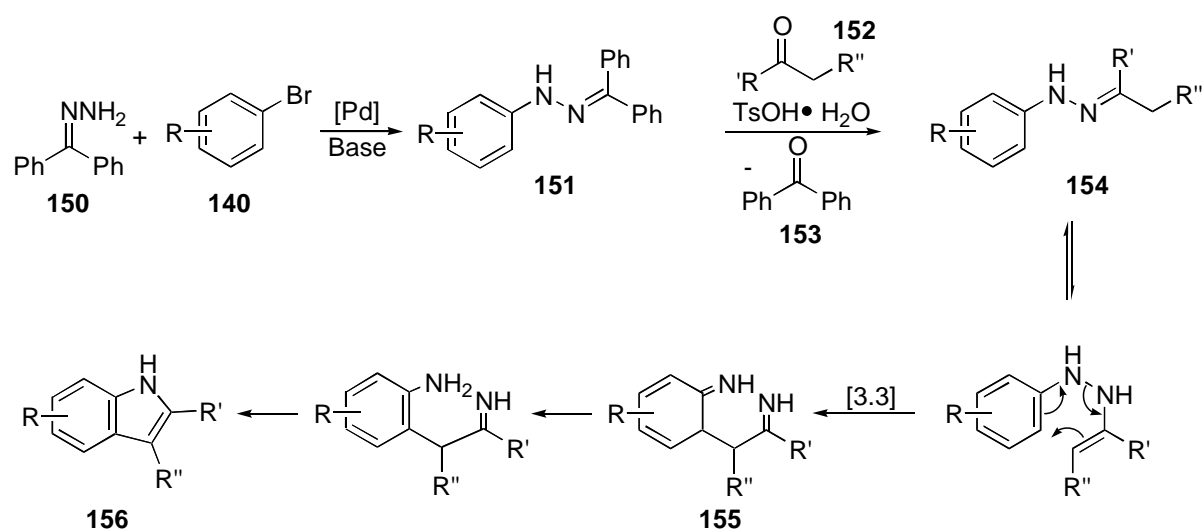
Der zur Transmetallierung notwendige Titankomplex wird aus Titan-tetrachlorid **147** bzw. Titan-tetra-*iso*-propylat **148**, Lithium und Trimethylsilylchlorid **149** in THF unter Stickstoffatmosphäre gewonnen und wird dann der Reaktionslösung zugegeben. Neben Bromarylen konnten auch Triflate zu Anilinen umgesetzt werden.

Diese Arbeiten zeigen, daß die Synthese von Anilinderivaten aus einfach zugänglichen Derivaten mittels Palladium-katalysierter Aminierung möglich ist, auch wenn der Weg bisher noch über eine aufwändige und atomunökonomische Schutzgruppentechnik bzw. über einen nicht-katalytischen Transmetallierungsschritt verläuft.

3.7.4. Synthese von Indolen

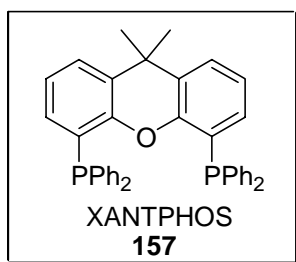
Eine weitere, nicht nur industriell wichtige Stickstoff-tragende Molekülstruktur ist die von Indol.⁹⁰ Auch Indolderivate **156** können durch die Palladium-katalysierte Aminierung synthetisiert werden (Schema 34).⁹¹ Als Ausgangsstoffe dienen Arylhalogenide **140** und Benzophenonhydrazon **150**, welche zu N-Arylbenzophenonhydrazonen **151** gekuppelt werden. Mit einem Keton **152** läßt sich dann der Vorläufer einer Fischer-Indol-Synthese **154**⁹² synthetisieren.

Schema 34: Synthese von Indolen



Der Gruppe um *Buchwald* gelang mit dieser Synthesesequenz die Darstellung einer großen Zahl von substituierten Indolen **156**. Als effektives Katalysatorsystem erwies sich auch hier die Kombination aus BINAP **87** und $Pd(OAc)_2$ **32** mit $NaOtBu$ **82** als Base. Eine erhöhte Aktivität des Katalysators ergab sich aber bei Verwendung von Xanthphos **157**,⁹³ einem chelatisierenden Liganden, der vom Xanthen abgeleitet ist.

Abbildung 13: Xantphos **157**

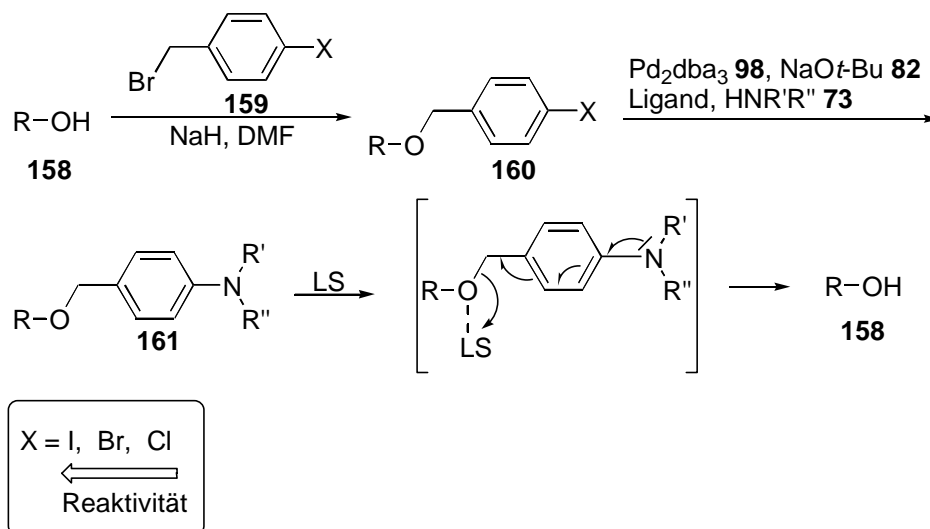


3.7.5. Pd-katalysierte Aminierung in der Schutzgruppenchemie

Bei organischen Synthesen spielen oft Schutzgruppen beispielsweise für Alkohole eine entscheidende Rolle.⁹⁴ Sie müssen leicht einzubringen und bei der Abspaltung möglichst selektiv und in guter Ausbeute zu entfernen sein. Ein Beispiel, wie man sich bei diesem Problem die unterschiedliche Reaktivität von Halogenarylen bei der Palladium-Katalyse zu Nutze machen kann, zeigten *Buchwald* et al. in einer im Jahr 2000 veröffentlichten Mitteilung.⁹⁵

Alkohole **158** lassen sich leicht in entsprechende Halogenbenzylether **160** umwandeln. Diese können dann mittels Pd-katalysierter Aminierung in Amine **161** überführt werden. Dabei kann man die unterschiedliche Reaktivität der einzelnen Halogenderivate nutzen, um selektiv nur ein Arylhalogenid zu einem Amin zu koppeln und damit für die anschließende Abspaltung zu aktivieren. Die Entfernung der Schutzgruppe erfolgt dann Lewissäure-katalysiert (Schema 35).

Schema 35: Aminierungsreaktionen zur selektiven Entschützung von Alkoholen

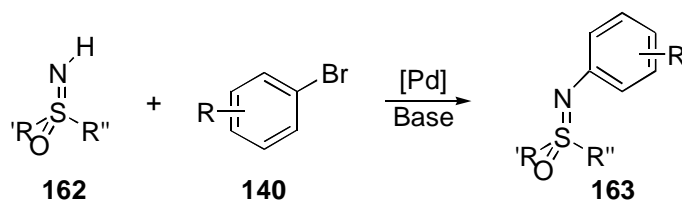


Die Vorteile dieser Art der Schutzgruppentechnik ist, daß durch Wahl des Halogens und des Liganden bei der Aminierung eine hohe Differenzierung möglich ist. Die Halogenbenzylether sind außerdem gegenüber vielen Syntheseschritten inert, und die Ausbeuten der Entschützung sind auch über zwei Schritte gut bis sehr gut. Der Arbeitsgruppe um *Buchwald* gelang unter Zuhilfenahme dieser Methode die Synthese eines Trisaccharides in exzellenter Gesamtausbeute von 46 % über 9 Stufen.

3.7.6. Aminierungen von Sulfoximinen

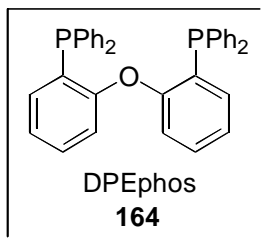
Ein Beispiel dafür, wie groß die Anwendungsbreite der Palladium-katalysierten Aminierung ist, zeigen auch die Arbeiten von *Bolm*, der die Synthesesequenz dafür benutzt, um Sulfoximine **162** zu arylieren.⁹⁶

Schema 36: Aminierung von Sulfoximinen



Bolm erhielt die besten Ausbeuten bei seiner Reaktion bei Verwendung von chelatisierenden Liganden wie DPPF **88**, DPPP **99**, BINAP **87** oder DPEphos **164** und Cäsiumcarbonat als Base.

Abbildung 14: DPEphos

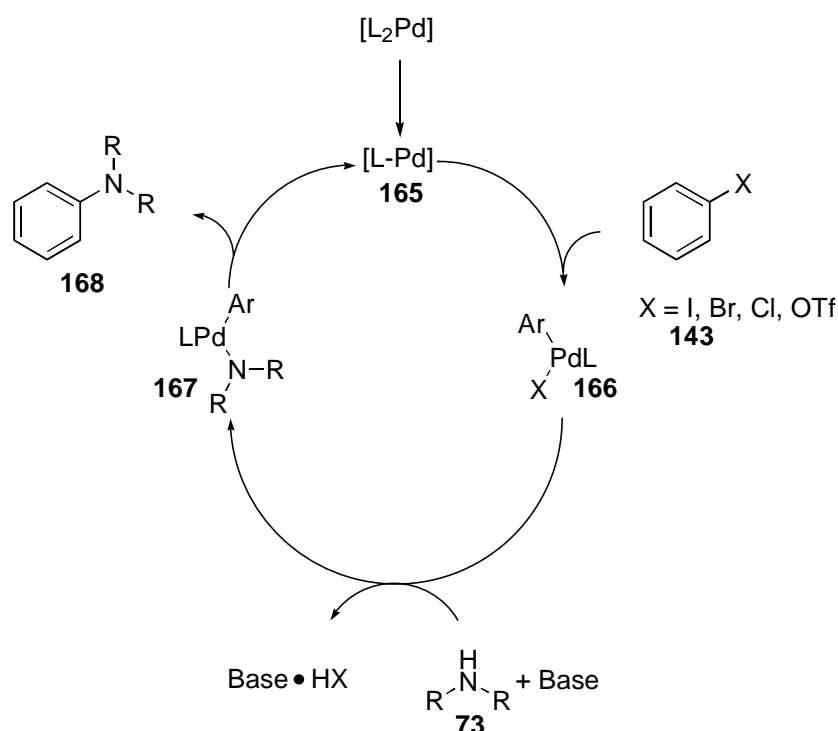


Interessant erscheint bei dieser Reaktion auch, daß chirale Sulfoximine **162** bei der Umsetzung keine Racemisierung erfahren. Das Verfahren kann also zur Synthese von chiralen Liganden eingesetzt werden.⁹⁷

3.8. Mechanistische Untersuchungen der Palladium-katalysierten Aminierung

Der allgemein anerkannte Reaktionszyklus der Palladium-katalysierten Aminierung ähnelt denen anderer Palladium-katalysierten Reaktionen.²² Der verallgemeinerte Katalysezyklus ist in Schema 37 wiedergegeben.

Schema 37: Katalysezyklus der Palladium-katalysierten Aminierung



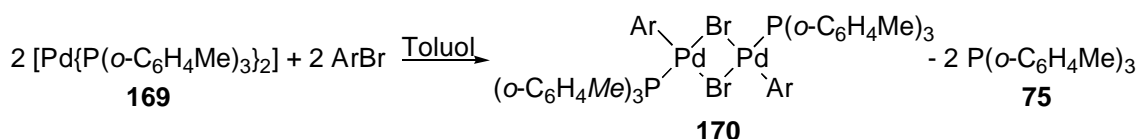
Ausgehend von einer Palladium(0)spezies **165**, die je nach verwendetem Liganden (chelatisierend oder nicht) unterschiedlich aussehen kann, erfolgt zuerst eine oxidative Addition an den Halogenaromaten. Die folgende Bildung des Aminkomplexes **167** ist zur Zeit noch umstritten. Den Kreislauf schließt eine reduktive Eliminierung, bei der wieder die katalytische Palladium(0)spezies **165** und das Produkt der Aminierung **168** entstehen.

Die einzelnen entscheidenden Schritte sollen im Folgenden genauer betrachtet werden.

3.8.1. Die Oxidative Addition

Das am besten untersuchte Beispiel einer oxidativen Addition eines Arylhalogenids an einen Palladiumkomplex ist das an $[\text{Pd}\{\text{P}(\text{o-C}_6\text{H}_4\text{Me})_3\}_2]$ **169** (Schema 38). Der Komplex ist von *Hartwig* untersucht, die Struktur des Additionsproduktes **170** isoliert und charakterisiert worden.⁹⁸ Es zeigte sich, daß der entstehende Komplex als Dimer in Lösung vorliegt.^{98b, c}

Schema 38: Oxidative Addition von Arylhalogeniden an Pd (0)

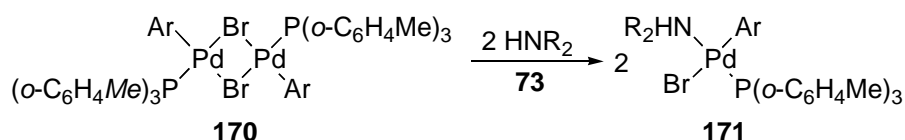


Besonders überraschend bei der Untersuchung der Komplexbildung war, daß die Addition erst nach Abspaltung eines Phosphorliganden erfolgt und das Additionsprodukt anschließend dimerisiert.⁹⁹

3.8.2. Die Bildung eines Pd-Amidokomplexes aus Amin

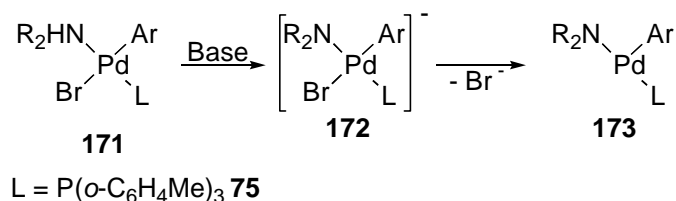
Bei Zugabe von Aminen zum Komplex **170** bildet sich der einkernige Palladiumkomplex **171** (Schema 39).^{98c} Primäre Amine sind sogar in der Lage, den Phosphorliganden zu verdrängen.¹⁰⁰

Schema 39: Bildung des Amidokomplexes **171**



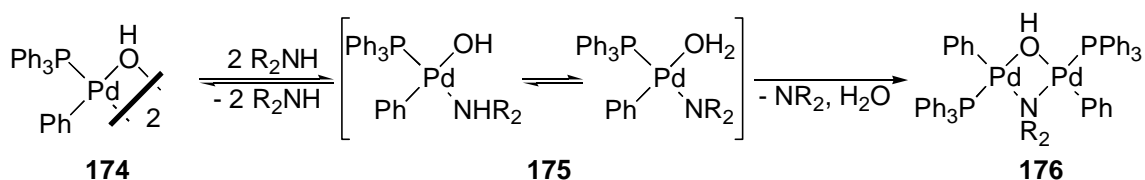
Die Bildung der Amidokomplexe **171** ist wichtig für den Katalysezyklus, da durch Koordination an das Metall die Azidität des Amin-Wasserstoffs erhöht wird. Bei Anwesenheit einer Base wird jetzt das Amin deprotoniert und es entsteht ein formal einfach negativ geladener Komplex **172**, der sehr schnell Bromid verliert (Schema 40).¹⁰¹

Schema 40: Einwirkung von Basen auf den Amidokomplex **171**



Alternativ besteht die Möglichkeit, daß durch in der Reaktionslösung vorhandene Alkohole, die aus der eingesetzten Base (Alkoxid) entstehen, Alkoxykomplexe des Palladiums gebildet werden.^{54c} Untersuchungen an Hydroxykomplexen **174** zeigten, daß diese mit Aminen überraschender Weise wieder zu den für die Katalyse notwendigen Amidokomplexen **176** reagieren (Schema 41).

Schema 41: Bildung von Amido- **176** aus Hydroxykomplexen **174**

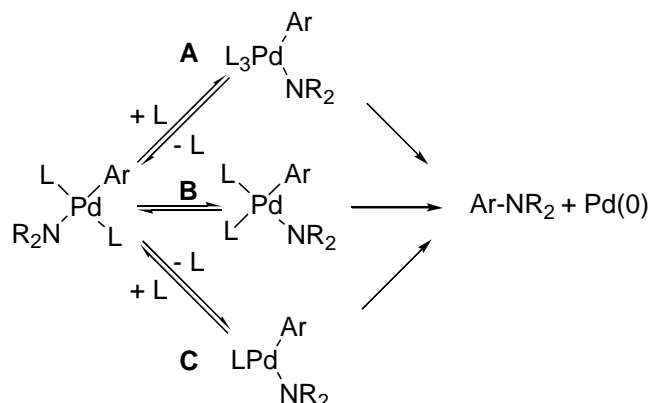


Bei diesem Mechanismus findet statt einem externen ein interner Protonentransfer vom komplexierten Amin zur Base statt. Dieser Mechanismus wird bei Komplexen mit chelatisierenden Liganden vermutet.

3.8.3 Die Reduktive Eliminierung

Die reduktive Eliminierung von Arylaminen aus dem Amidokomplex **173** des Palladiums erfolgt aus einer monomeren Spezies.¹⁰² Für den Mechanismus kann man wieder drei mögliche Reaktionswege vorschlagen (Schema 42):

Schema 42: Reaktionswege der reduktiven Eliminierung



Kinetische Experimente von *Hartwig* et al. zeigten jedoch, daß die Eliminierungsreaktion erster Ordnung verläuft und somit der Weg A ausgeschlossen werden kann. Wege B und C treten nebeneinander auf. Bei Weg B erfolgt die Eliminierung nach einer Isomerisierung aus dem *cis*-Isomer. Diese Beobachtung führte zu der Entwicklung der chelatisierenden Liganden, die aufgrund ihrer Koordination am Metall die *cis*-Konfiguration vorbilden und diesen Reaktionsschritt damit begünstigen sollten. Bei Weg C wird zuerst ein Phosphanligand abgespalten und die Eliminierung erfolgt aus einem dreifach koordinierten 14-Elektronen-Intermediat.

Aus Geschwindigkeitsmessungen der Eliminierung aus Komplexen, die DPPF **88** als Liganden tragen, und keine geometrischen Umlagerungen oder Veränderungen der Koordinationszahl zulassen, konnte die Gruppe um *Hartwig* eine Aussage zur Abhängigkeit der Reaktionsgeschwindigkeit von den elektronischen Eigenschaften der Amido- und der Arylgruppe machen.

Es zeigte sich, daß die Reaktionsgeschwindigkeit bei Amidogruppen wie folgt abnimmt:

Alkylamido > Arylamido > Diarylamido

oder allgemein: Je größer die Nucleophilie der Amidogruppe ist, desto schneller erfolgt die Eliminierung.

Bei den Arylgruppen zeigte sich, daß die Reaktionsgeschwindigkeit mit der Elektrophilie der Gruppe zunimmt.

Buchwald und vor allem *Hartwig* gelang es, durch Aufklärungsversuche des Mechanismus der Palladium-katalysierten Aminierung Liganden zu entwickeln, mit denen sich die Katalyse deutlich verbessern ließ.

4. Aminierungen in wässrigen Zweiphasensystemen

Die Palladium-katalysierte Aminierung von Halogenarenen, insbesondere die von Chlorarylen, könnte in der industriellen Synthese von hohem Nutzen sein. In Verbindung mit dem in Kapitel 2 vorgestellten Verfahren der Zweiphasenkatalyse, d. h. mit einem wasserlöslichen Katalysator, könnte diese Art der Aminierung eine wirtschaftliche Alternative zu heutigen Verfahren werden. Das große Interesse an dieser Arbeit zeigt sich in der Patentierung des von uns entwickelten Verfahrens durch die Celanese GmbH.¹⁰³

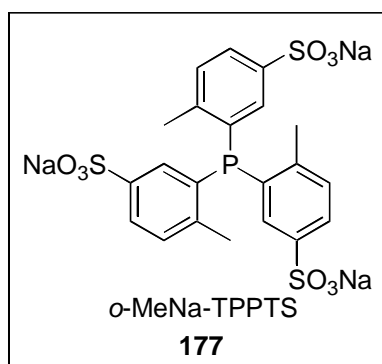
Im folgenden Kapitel sollen die auf dem Gebiet der zweiphasigen Palladium-katalysierten Aminierung gemachten Arbeiten vorgestellt werden. Es beginnt mit den ersten Versuchen, die im Arbeitskreis *Boche* von *Wüllner*¹⁰⁴ (Kapitel 4.1.) durchgeführt wurden, gefolgt von den Arbeiten zur Optimierung des Verfahrens und der Vergrößerung der Anwendbarkeit (Kapitel 4.3.). Im abschließenden Kapitel 5. werden die Synthesen besprochen, die zur Entwicklung neuer, in der Aminierung anwendbar erscheinender Katalysatoren führen sollen.

4.1. Frühe Versuche zur Palladium-katalysierten Aminierung in Wasser

4.1.1. *o*-MeNa-TPPTS als Ligand

Die ersten Arbeiten auf dem Gebiet der Aminierung in Wasser wurden von *Wüllner* in unserer Arbeitsgruppe 1995 begonnen.¹⁰⁴ Der erste von ihm verwendete wasserlösliche Ligand war *o*-MeNa-TPPTS **177**.¹⁰⁵

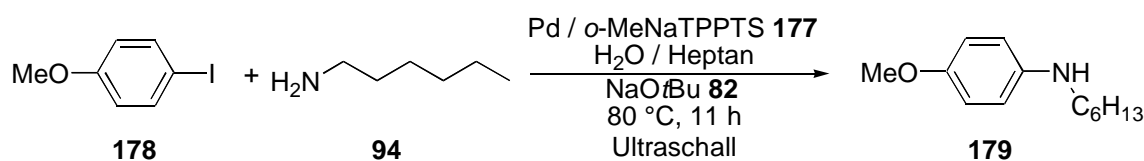
Abbildung 15: *o*-MeNa-TPPTS



Die Reaktionen wurden in einem Zweiphasensystem, bestehend aus einer wässrigen und einer organischen Phase, ansonsten aber unter üblichen Buchwald-Hartwig-Bedingungen durchgeführt.⁵⁴ Trotz Variation der Edukte, der Basen und der verwendeten organischen Lösungsmittel waren die Ausbeuten bei den Kupplungen gering, bzw. wurde kein Umsatz festgestellt. Als Amine wurden Anilinderivate und Hexylamin getestet, als Halogenaryle wurden das elektronenarme *p*-Brombenzonitril und das elektronenreiche *p*-Iodanisol verwendet. Auch verschiedene Basen wurden ausprobiert. So wurde neben dem von *Buchwald* verwendeten NaOtBu **82**, das in der wässrigen Phase zu NaOH und *t*-Butanol reagieren sollte, auch NaOH selbst getestet. Weiterhin wurden Reaktionen mit den anorganischen Hydroxiden LiOH, KOH, Ca(OH)₂, Ba(OH)₂, den Carbonaten K₂CO₃, Na₂CO₃, mit Natriumacetat und den organischen Stickstoffbasen NEt₃, DBU, DMAP, Pyridin und Di-*i*-propylethylamin ohne nennenswerte Erfolge durchgeführt. Als organische Phase wurde Toluol, Heptan, THF, DMF oder Acetonitril benutzt.

Die höchste Ausbeute einer Kupplung mit 23 % gelang mit einem Wasser-Heptan-Gemisch bei 80 °C mit NaOtBu **82** als Base unter Einwirkung von Ultraschall, welches eine bessere Phasendurchmischung garantierte (Schema 43).

Schema 43: *o*-MeNa-TPPTS als Ligand einer Pd-katalysierten Aminierung

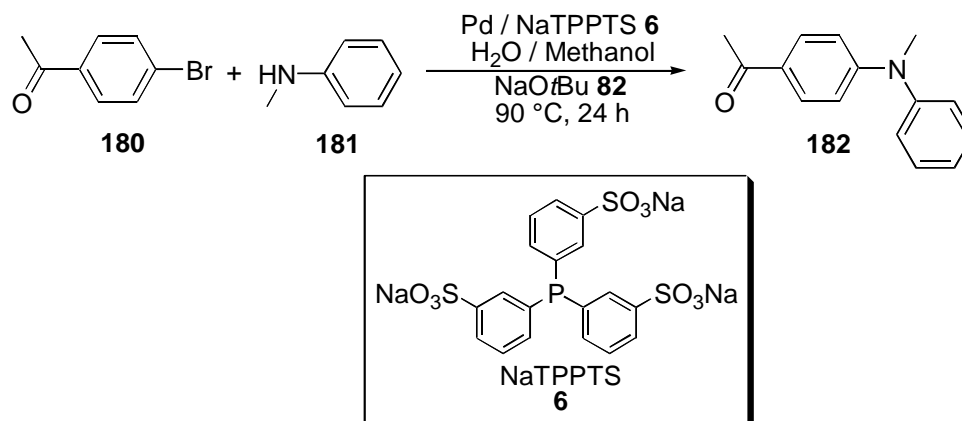


Die ersten Versuche, eine Palladium-katalysierte Aminierung mit einem wasserlöslichen Katalysator durchzuführen, brachten nicht den erwünschten Erfolg. Die Ausbeuten waren klein, die Katalysatorkonzentration mit bis zu 10 Mol% sehr hoch, und eine Katalysatorrückführung konnte auch nicht erreicht werden.

4.1.2. Na-TPPTS als Ligand

Bei Verwendung des sulfonierten Triphenylphosphans (Na-TPPTS) **6** gelang *Wüllner* die Kupplung von *p*-Bromacetophenon **180** mit N-Methylanilin **181** in 41 % (Schema 44).

Schema 44: NaTPPTS als Ligand bei der Pd-katalysierten Aminierung

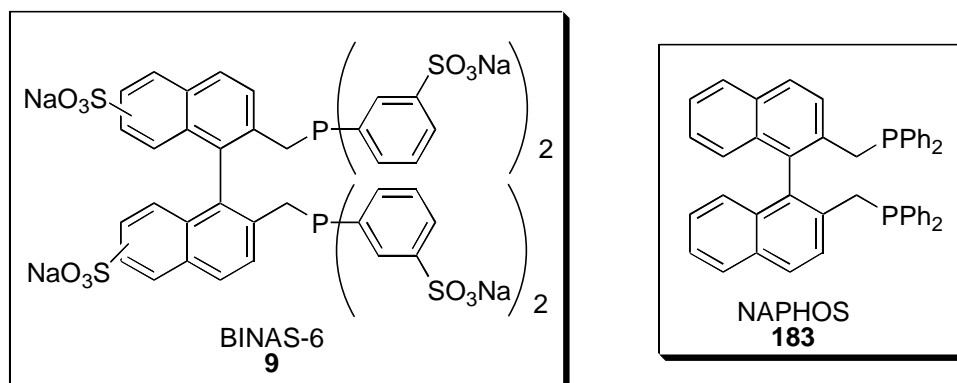


Bei dieser Reaktion wurde auf eine zweiphasige Reaktionsführung verzichtet und in einem Methanol-Wasser-Gemisch gearbeitet. Der Vorteil dieses Gemisches ist, daß sich sowohl Katalysator als auch Edukte in derselben Phase befinden und dort reagieren können. Nach Abschluß der Reaktion können durch Extraktion mit einem mit Wasser nicht-mischbaren Lösungsmittel, wie z.B. Diethylether, die Produkte, Nebenprodukte und nicht umgesetzte Edukte aus dem Katalysatorsystem entfernt werden. Die Katalysatorkonzentration lag bei nur 5 Mol%, es wurde aber mit einem großen Ligandenüberschuß von 12:1 bezogen auf das verwendete Palladium gearbeitet. Andere Kupplungen gelangen nicht. Insgesamt aber zeigte sich, daß NaTPPTS **6** gegenüber *o*-MeNa-TPPTS **177** der schlechtere Ligand bei der Aminierung war.¹⁰⁴

4.1.3. BINAS-6 als Ligand

Aufgrund der Beobachtungen von *Buchwald* und *Hartwig*, daß chelatisierende Liganden Vorteile in Bezug auf Ausbeuten und höhere Toleranz gegenüber vielen funktionellen Gruppen haben,^{58,59} wurde auch der ebenfalls industriell verwendete zweizählige Ligand BINAS-6 **9**^{105,106} für die zweiphasige Aminierung verwendet. Bei BINAS-6 **9** handelt es sich um das 6fach sulfonierte 2,2'-Bis(diphenylphosphinomethyl)-1,1'-binaphthyl (NAPHOS) **183** (Abb. 16).¹⁰⁷

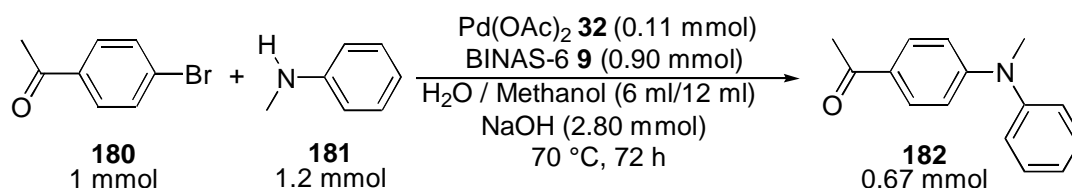
Abbildung 16: BINAS-6



Für die Katalysen wurde auf das auch bei Na-TPPTS erfolgreich angewendete "Konzept der einphasigen Reaktionsführung und zweiphasigen Aufarbeitung" zurückgegriffen.

Wüllner gelang in diesem System die Kupplung von *p*-Bromacetophenon **180** mit N-Methylanilin **181** in 67 % (Schema 45).¹⁰⁴

Schema 45: Pd-katalysierte Aminierungen mit BINAS-6 **9** als Ligand



Mit BINAS-6 **9** als Ligand zeigte sich, im Gegensatz zu den Reaktionen mit den nicht chelatisierenden sulfonierten Phosphorliganden, daß man Natriumhydroxid als Base verwenden konnte. Der Vorteil von NaOH ist der deutlich geringere Preis und die bessere Handhabbarkeit, da es nicht wie NaOtBu **82** unter Schutzgas gelagert und bearbeitet werden muß.

Der Katalysatoranteil bei der von ihm durchgeführten Reaktion, und vor allem die Konzentration an BINAS-6 **9** in der Reaktionslösung, waren sehr hoch. Ebenso war die Reaktionszeit von 3 Tagen sehr lang, vergleicht man sie mit denen, die *Buchwald* und *Hartwig* benötigten.

5. Fazit und Problemstellung

Mit der Entwicklung eines Protokolls für die Palladium-katalysierte Aminierung von Halogenarenen in wäßrigen Systemen konnte *Wüllner* die Methode, entwickelt von *Buchwald* und *Hartwig*, um einen weiteren interessanten Aspekt erweitern.

Wasser ist aufgrund seiner Ungiftigkeit das Lösungsmittel der Wahl für industrielle Synthesen, und durch ein Zweiphasenprotokoll sollte der Katalysator wiederverwendbar gemacht werden können. Die Arbeiten von *Wüllner* zeigten, daß eine industriell angewendete Palladium-katalysierte Aminierung mit recyclebaren Katalysatoren realisierbar ist. Seine Ausbeuten waren aber eher gering, der Katalysatoranteil hoch und die Variabilität der Edukte war auf elektronenarme Bromarene beschränkt.

Für diese Arbeit ergab sich damit folgende Aufgabenstellung:

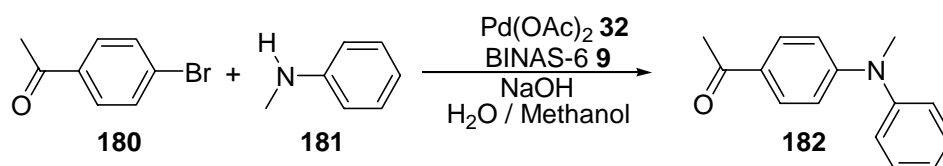
- Die Reaktionen mit den industriell verfügbaren Liganden sollten in Bezug auf Reaktionszeit und Katalysatormenge optimiert werden.
- Die Reaktion sollte auf andere Edukte übertragen werden und allgemein auf elektronenarme, elektronenreiche und neutrale Halogenaryle anwendbar gemacht werden.
- Die Übertragung des Systems auf die industriell wichtigeren, weil billigeren Chlorarene sollte erreicht werden.
- Die Entwicklung neuer, wasserlöslicher Katalysatoren, die bei der Lösung der oben aufgeführten Probleme helfen können.

6. Arbeiten auf dem Gebiet der Pd-katalysierten Aminierung in wässrigen Systemen

6.1. Optimierung der Reaktionsbedingungen und Reduzierung der Katalysatorkonzentration

Wüllner erzielte mit der Kupplung von Bromacetophenon **180** mit N-Methylanilin **181** die besten Ausbeuten.¹⁰⁴ Deshalb sollte diese Reaktion als Standardreaktion für die nachfolgenden Versuche zur Reduzierung der Katalysatormenge bzw. des Ligandenanteils verwendet werden (Schema 46).

Schema 46: Standardreaktion der Versuchsoptimierung



Eine Auswahl der Versuche, die dazu für diese Arbeit gemacht wurden, sind in Tabelle 2 zusammengefaßt.

Tabelle 2: Versuche zur Verringerung der Katalysatorkonzentration und der Reaktionszeit

Nr.	Pd(OAc) ₂ [mmol]	Katalysator [Mol%]	BINAS-6 [mmol]	Verhältnis Ligand / Pd	T [°C]	t [h]	Ausbeute [%]
1	0.110	6	0.904	8.2	70	72	67
2	0.110	6	0.117	1.0	-	-	-
3	0.110	6	0.486	4.4	40	64	63
4	0.022	1	0.139	6.3	40 - 70	88	52
5	0.009	0.5	0.042	4.7	70	36	26
6	0.022	1	0.139	4.7	80	2	88

Die Reaktionen wurden alle (mit Ausnahme von Nr. 6 bei der nur ein halb so großer Ansatz verwendet wurde) mit jeweils 2 mmol Bromacetophenon und 2.4 mmol N-Methylanilin in einem Lösungsmittelgemisch aus 6 ml Methanol und 1 ml Wasser mit 2.8 mmol NaOH durchgeführt. Das Wasser wurde nicht extra zugegeben, sondern gelangte durch die BINAS-Lösung (139 mmol/l) in die Reaktion.

In Eintrag Nr. 1 sind noch einmal die Bedingungen aufgeführt, die bei *Wüllner* zu den besten Ausbeuten führten. Aus dem postulierten Mechanismus der Reaktion geht hervor, daß für die Komplexierung des Palladiums nicht mehr als zwei Phosphorgruppen benötigt werden. Deshalb wurde auch ein Versuch durchgeführt, bei welchem Ligand und Palladium in äquimolaren Mengen zugesetzt wurden (Eintrag Nr. 2). Nach kurzer Zeit fiel jedoch schwarzes, elementares Palladium aus und der Versuch wurde abgebrochen. Dieses Ergebnis kann wie folgt interpretiert werden:

Der Ligand wird, wie vermutet, auch für die Reduktion des Palladiumacetats benötigt. Nach der Reduktion muß die Palladium(0)-Spezies durch vorhandene Phosphorliganden komplexiert werden, um einen Ausfall von Pd(0) zu verhindern. Bei dem Versuch, das Palladiumacetat **32** durch zuvor zugesetztes TPP **5** zu reduzieren und anschließend mit BINAS-6 **9** zu komplexieren, konnte keine Reaktion beobachtet werden.

Bei allen anderen Versuchen fand kein Ausfall von Palladium statt. Die Katalysatorlösung ist nach Zugabe des Liganden zu einer methanolischen Palladiumacetatsuspension gelb bis hellorange und nimmt während der Reaktion einen rötlichen Ton an.

Im Folgenden wurden Versuche unternommen, den großen Überschuß an teurem Ligand zu reduzieren. Es zeigte sich, daß man auch mit der Hälfte des von *Wüllner* verwendeten Liganden gleich gute Ergebnisse erzielen und die Reaktionstemperatur noch deutlich verringern konnte (Eintrag Nr. 3). Ein Verhältnis von 4-6 Äquivalenten des Liganden gegenüber dem Palladium erwies sich für die Katalyse als am besten geeignet.

Auch die Katalysatorkonzentration konnte auf Werte von bis zu 1 Mol% reduziert werden, ohne daß die Ausbeute wesentlich verringert wurde (Eintrag Nr. 4). Erst bei einer Katalysatorzugabe von nur 0.5 Mol% verringerte sich die Ausbeute der Reaktion (Eintrag Nr. 5).

Die bei Nr. 6 aufgeführte Reaktion zeigt, daß die langen Reaktionszeiten für hohe Ausbeuten nicht notwendig sind, man vielmehr sogar eine Erhöhung des Produktanteils erhalten konnte, wenn die Reaktion nach nur 2 Stunden abbrach. Da diese hohen Ausbeuten auch bei nachfolgenden Versuchen nach nur wenigen Stunden erzielt werden konnten, ist nicht auszuschließen, daß bei längeren Reaktionszeiten Nebenprodukte entstehen. Nachgewiesen werden konnten diese jedoch nicht. Der Grund dafür liegt vielleicht darin, daß sie in der Wasserphase verbleiben, welche aber nicht untersucht wurde.

Durch die deutlichen Verringerung der Reaktionszeit sollte die Belastung für den Katalysator stark abnehmen. Es musste also erneut untersucht werden, ob es gelingt, unserem Ziel der wiederholten Katalyse, und damit dem großen Vorteil des Zweiphasensystems, einen Schritt näher zu kommen.

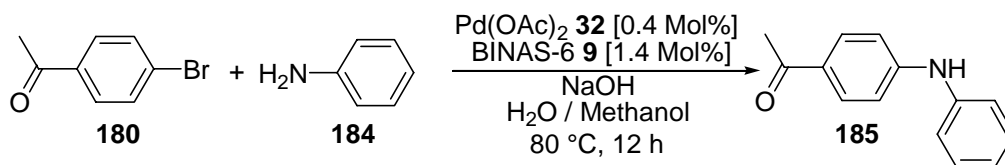
Wie schon zuvor wurde die Reaktion in einer Phase, bestehend aus Wasser und Methanol, durchgeführt. Nach zweistündigem Rühren unter Rückfluß ließ man die Reaktionslösung abkühlen und extrahierte dann die organischen Substanzen mit Diethylether. Zurück blieb eine kleine wäßrige Phase, die für die weiteren Reaktionen erneut mit Methanol, NaOH, BINAS-Lösung und den Edukten versetzt wurde. Die ersten Reaktionen zeigten nur bescheidene Umsätze. Es konnte aber gezeigt werden, daß der Katalysator nach der organischen Extraktion noch aktiv war. Die Ausbeute nach dem ersten Reaktionszyklus lag bei 35 %, nach dem zweiten bei 29 % und nach dem dritten bei 31 %. Verwendet wurden 1 Mol% Palladium und 5 Mol% BINAS (bezogen auf die erste Reaktion). Anschließend wurden nur die halbe Menge an Edukten zugeführt, so daß sich der Katalysatoranteil prozentual verdoppelte. Durch zusätzliche Zugabe von weiterer BINAS-Lösung sollte eventuell oxidiertes Palladium wieder reduziert werden. Tabelle 3 faßt die Ergebnisse dieser Katalysesequenz noch einmal zusammen.

Tabelle 3: Wiederholte Katalysereaktion

		Ansatz Nr. 1	Ansatz Nr. 2	Ansatz Nr. 3
Pd(OAc) ₂	[mmol]	0.02	0.02	0.02
Pd(OAc) ₂	[Mol%]	1	2	2
BINAS	[mmol]	1.39	2.09	2.78
Ausbeute an 182	[%]	35	29	31

Die Verwendung von N-Methylanilin **181** als Amin bei der Standardreaktion von *Wüllner* hatte gegenüber Anilin **184** vor allem zwei Vorteile. Zum einen konnte man durch ¹H-NMR-Untersuchungen anhand der Methylgruppe schnell eine Aussage über die prozentuale Verteilung von den Edukten und Produkten bekommen, zum anderen konnte ausgeschlossen werden, daß das Anilin **184** mit zwei Bromarylen reagierte, daß also Nebenprodukte vermieden werden sollten. Es zeigte sich jedoch, daß Anilin **184** in der Reaktion mit Bromacetophenon **180** deutlich bessere Ausbeuten an Kupplungsprodukt **185** erbrachte und selektiv nur einmal reagierte (Schema 47).

Schema 47: Anilin als Edukt für die Palladium-katalysierte Aminierung

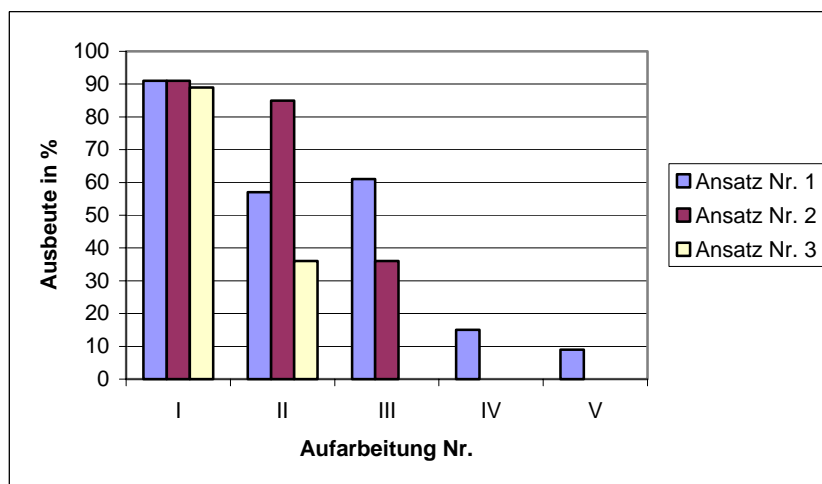


Die Reaktion von Anilin **184** mit dem Bromaren **180** gelang beispielsweise mit nur 0.4 Mol% Katalysator über Nacht in 77 %. Auch hier konnte die Verkürzung der Reaktionszeit eine Ausbeuteerhöhung auf über 90 % bewirken.

Das Recycling des Katalysators gelang auch hier mit sehr guten Ausbeuten bei der Produktbildung. In Tabelle 4 sind drei Versuche wiedergegeben, die zeigen, daß der Katalysator wiederverwendet werden konnte.

Tabelle 4: Wiederholte Katalysereaktion II

		Ansatz 1	Ansatz 2	Ansatz 3
I	Zeit [h]	3	3.75	3.5
	Ausbeute [%]	91	91	89
II	Zeit [h]	3	5.5	4.5
	Ausbeute [%]	57	85	87
III	Zeit [h]	3	7	
	Ausbeute [%]	61	36	
IV	Zeit [h]	3		
	Ausbeute [%]	15		
V	Zeit [h]	6		
	Ausbeute [%]	9		



Daß die Reaktionen mit der Zeit in immer schlechteren Ausbeuten verliefen, hat verschiedene Ursachen. Wahrscheinlich wird bei der Extraktion immer ein kleiner Teil des Katalysators der Reaktionslösung entzogen (“leaching”), bzw. durch die thermische Belastung während der Reaktion zerstört. Die Verluste sind aber sehr gering und lassen sich durch kontrollierte Zugabe von zusätzlicher Katalysatorlösung wieder ausgleichen.

Eine mögliche Oxidation des Palladiums während der Reaktion oder der extraktiven Aufarbeitung lassen sich durch Zusatz von reduzierend wirkenden Liganden verringern bzw. ganz ausschalten.

Das größte Problem der Katalyse liegt jedoch in dem Mechanismus der katalytischen Aminierung, in deren Prozeß quantitativ anorganisches Salz (NaBr) als Nebenprodukt entsteht. Es reichert sich in der Reaktionslösung an, da es bei der Extraktion nur in geringem Maße der Katalysatorlösung entzogen wird. Zwar zeigten Versuche, daß vorhandenes Salz die Reaktion nicht beeinträchtigt. Es gelang die Kupplung von Bromacetophenon **180** mit N-Methylanilin **181** mit äquimolarem Zusatz von Natriumbromid in Ausbeuten von 41-61 %, doch wird bei jeder Wiederholung des Katalysezyklus der Anteil an Salz in der Lösung größer, bis die wäßrige Phase gesättigt ist und ausfallendes Salz zu einem technischen Problem wird. Außerdem wird durch die ansteigende Salzkonzentration in der Lösung auch das Löslichkeitsprodukt des Katalysators gesenkt, was ebenfalls ein Ausfallen desselben bewirken kann.

Lösungsansätze dieses Problems, beispielsweise die Verwendung einer polymergebundenen Base, die sich samt dem entstehenden Halogenidanion durch Filtration entfernen lassen könnten, wurden in der Arbeitsgruppe *Boche* von *Jänsch* untersucht.¹⁰⁸

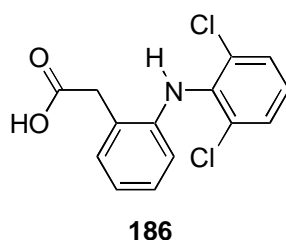
Fazit:

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Katalysatorkonzentration auch bei der Palladium-katalysierten Aminierung in wäßrigem Milieu auf sehr geringe Werte von 0.5 Mol% reduziert werden konnte, und daß durch die Verringerung der Reaktionszeit auf wenige Stunden (2 h) der Katalysator auch bei relativ hohen Temperaturen (um 70 °C) stabil blieb und für weitere Reaktionen verwendbar war. Diese gelangen in guter Ausbeute, auch wenn durch “leaching” des Katalysators und Versalzen des Reaktionsmediums die Zahl der Anwendungen begrenzt ist.

6.2. Anwendung der Aminierung auf die Synthese von Diclofenac und Mefenaminsäure

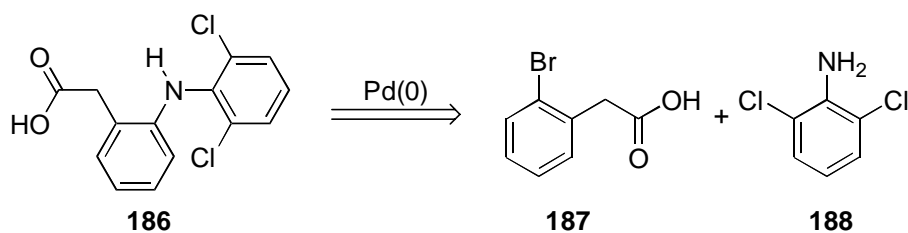
Die Anwendbarkeit der von uns entwickelten Reaktion zur Synthese industriell wichtiger Produkte sollte nun getestet werden. Als Zielmolekül diene dabei Diclofenac **186** (Abb. 17).¹⁰⁹

Abbildung 17: Diclofenac



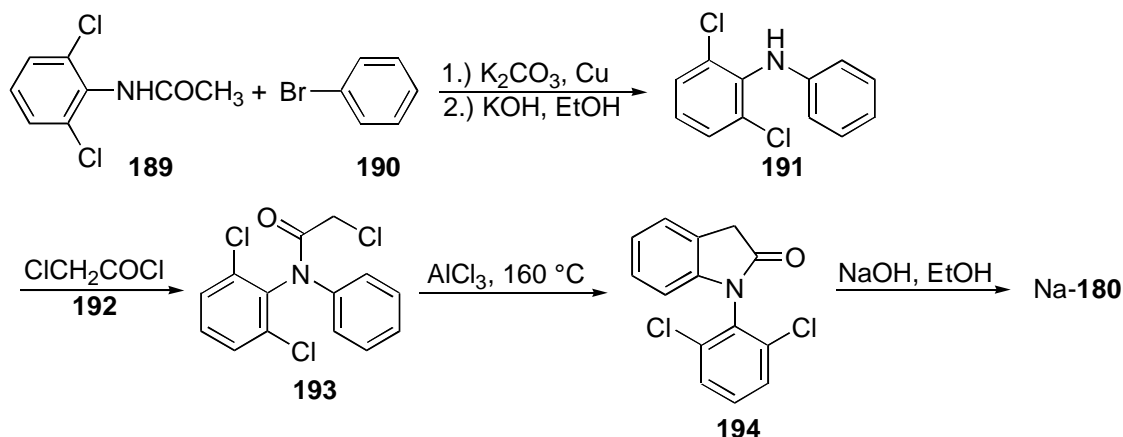
Diclofenac **186** ist ein nicht-steroides Arylessigsäurederivat, das als Antirheumatikum wirkt und entzündungshemmende, analgetische (schmerzlindernde) und antipyretische (fiebersenkende) Eigenschaften hat. Sein Natriumsalz ist unter dem Namen Voltaren® im Handel. Es besitzt eine Aminofunktion, die zwei substituierte Arylreste trägt und sollte deshalb mittels eines Palladium-katalysierten Aminierungsschrittes synthetisierbar sein (Schema 48).

Schema 48: Retrosynthese von Diclofenac



Eine literaturbekannte Synthese für Diclofenac **186** geht ebenfalls von einem aktivierten Dichloranilin aus, das mit Brombenzol gekuppelt wird. Erst anschließend erfolgt der Einbau der Carbonsäuregruppe über drei Schritte (Schema 49).¹¹⁰

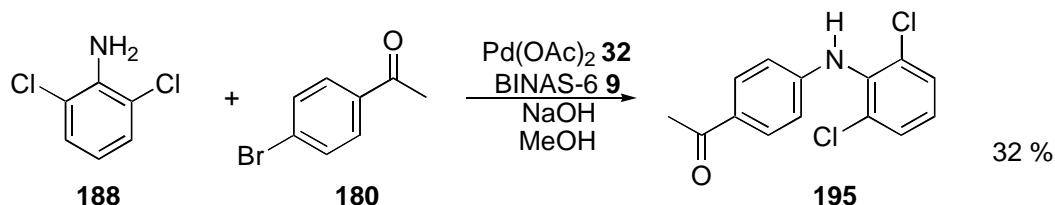
Schema 49: Synthese von Diclofenac nach Moser et al.¹¹⁰



Die Ausbeuten der Reaktionen lagen über 3 Stufen ausgehend von **191** bei 46 %, und es konnten mit dieser Methode mehrere Derivate des Diclofenacs dargestellt werden. Interessant sollte eine einstufige, Palladium-katalysierte Synthese sein.

In Vorversuchen wurde getestet, ob man das für die Reaktion notwendige Dichloroanilin **188** Palladium-katalysiert kuppeln kann. Die Versuche waren, wenn auch nur in bescheidenen Ausbeuten, erfolgreich (Schema 50).

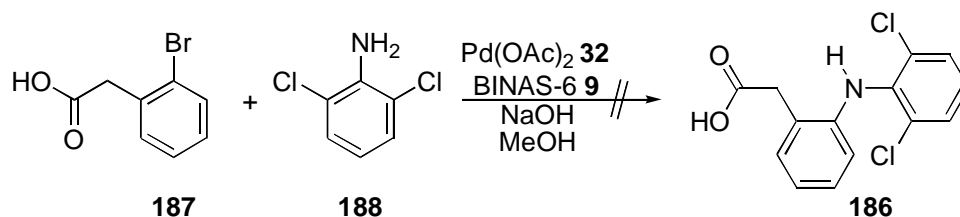
Schema 50: Pd-katalysierte Kupplung von Dichloroanilin



Die Kupplung gelang mit Bromacetophenon mit 2 Mol% Palladium in 32 % Ausbeute.

Versuche, Dichloroanilin **188** mit der für die Synthese von Diclofenac **186** wichtigen *ortho*-Bromphenylelessigsäure **187** zu kuppeln, scheiterten jedoch (Schema 51).

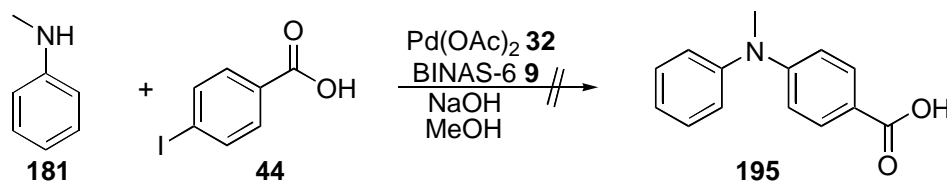
Schema 51: Versuche zur Diclofenacsynthese aus **187**



Es zeigte sich, daß nach der Extraktion mit Essigsäureethylester nur nicht umgesetztes Dichloroanilin **188** zurückgewonnen werden konnte. In der wäßrigen Phase wurde die Säure **187** gefunden. Es stellte sich somit die Frage, ob Carbonsäuren als Edukte in unserer Reaktion prinzipiell in Frage kommen, wie die eventuell entstehenden γ -Aminosäuren von der Katalysatorlösung abgetrennt werden können, ohne den Katalysator zu zerstören, und ob, falls eine Kupplung der Säuren nicht realisiert werden kann, die Kupplung mit anderen geschützten Carbonsäurederivaten gelingt.

Zu diesem Zweck wurde versucht, *p*-Iodobenzoesäure **44** mit N-Methylanilin **181** Palladium-katalysiert zu kuppeln (Schema 52).

Schema 52: Kupplungsversuche mit Benzoessäure



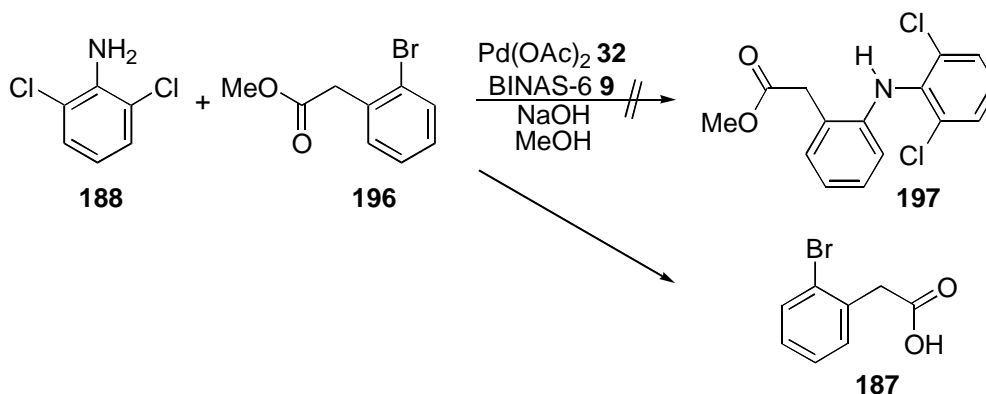
Erstaunlicherweise konnte kein Produkt isoliert werden. Es wurde ein Kontrollversuch durchgeführt, um zu überprüfen, ob in der Reaktionslösung vorhandene Carbonsäure den Katalysator vergiftet. Dazu wurde versucht, Bromacetophenon **180** in Gegenwart von Iodobenzoesäure **44** mit Anilin **184** zu kuppeln. Mittels DC-Kontrolle konnte das Entstehen von **185** beobachtet werden; andere Produkte, wie z.B. das Produkt aus der Kupplung des Anilins mit der Carbonsäure, konnten aber nicht gefunden werden.

Bei allen Reaktionen mit Carbonsäuren wurde darauf geachtet, daß der Anteil an Natronlauge entsprechend erhöht wurde, um im Reaktionsmedium vergleichbare pH-Werte zu haben.

Da es nicht gelang, Carbonsäuren direkt zu kuppeln, sollten Derivate als Edukte eingesetzt werden, die sich einfach in die entsprechenden Säuren überführen lassen. Das einfachste

Derivat einer Säure ist ihr Ester. Aus diesem Grund wurde die Synthese mit dem Methylester **196** der Bromphenyllessigsäure **187** wiederholt. Der Ester **196** wurde aus der Säure mittels Diazomethan hergestellt (Schema 53).¹¹¹

Schema 53: Kupplungsversuche mit Estern



Die Kupplungsreaktion wurde unter den üblichen Bedingungen mit 3 Mol% Palladiumkatalysator durchgeführt. Nach der Extraktion der Katalysatorlösung mit Essigsäureethylester konnte in der organischen Phase nur das Amin **188** wiedergefunden werden. Nach Ansäuern der wässrigen Phase mit Salzsäure und erneuter Extraktion erhielt man einen weißen Feststoff, der als Bromphenyllessigsäure **187** identifiziert werden konnte.

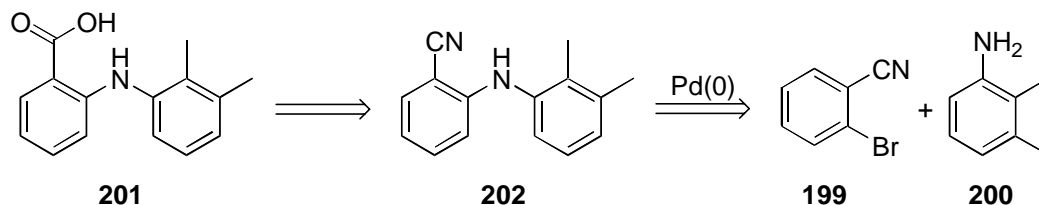
Unter den Bedingungen, die für unsere Katalyse gewählt wurden, ist der Methylester **196** anscheinend nicht stabil und wird in der sehr basischen, wässrigen Katalysatorlösung verseift. Der Versuch wurde wiederholt mit dem Unterschied, daß die sehr starke Base Natriumhydroxid gegen Triethylamin ausgetauscht wurde, was die Gesamtbasizität des Systems deutlich verringern sollte. Doch auch hier gelang keine Kupplung. In der organischen Phase fand man die Edukte im Verhältnis 2:1 von Amin **188** zu Ester **196** wieder, aus der wässrigen konnte das Verseifungsprodukt des Esters **187** isoliert werden.

Amide sind gegenüber der Verseifung deutlich stabiler, doch auch sie konnten unter den eingehaltenen Bedingungen nicht gekuppelt werden. Arbeiten dazu wurden von *Schubert* im Arbeitskreis *Boche* durchgeführt.

Ein weiteres Derivat einer Carbonsäure ist die Nitrilfunktion. *Willner* hatte gezeigt, daß *p*-Brombenzonitril **198** mit Methylanilin **181** gekuppelt werden konnte. Aus diesem Grund wurde versucht, eine Reaktion von *o*-Brombenzonitril **199** mit 2,3-Dimethylanilin **200**

durchzuführen. Das Produkt dieser Reaktion sollte in wenigen Schritten zu einem weiteren interessanten Zielmolekül führen, der Mefenaminsäure **201** (Schema 54).¹¹²

Schema 54: Retrosynthese für Mefenaminsäure **201**

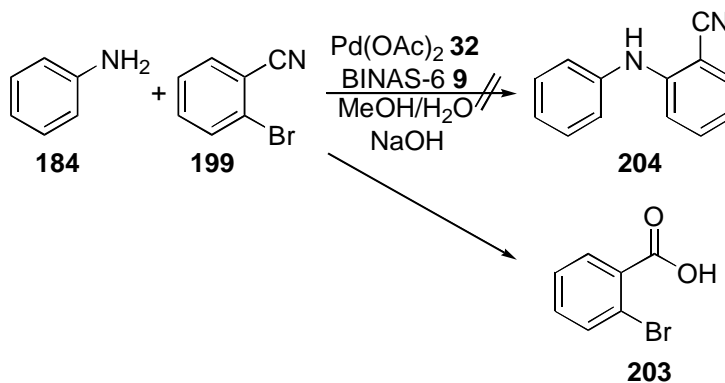


Mefenaminsäure **201** ist wie Diclofenac **186** ein analgetisch, antiphlogistisch (entzündungshemmend) und antirheumatisch wirkendes Arzneimittel, das unter dem Namen Parkemed[®] und Ponalar[®] im Handel ist.

Die Kupplung, die unter den üblichen Bedingungen (4 Mol% Palladiumkatalysator im Methanol-Wassergemisch) durchgeführt wurde, gelang nicht. Statt dessen konnten nach Aufarbeitung die *ortho*-Brombenzoesäure **203** in 73 % isoliert werden.

Die Reaktion von Anilin **184** mit dem Nitril **199** erbrachte ebenfalls kein gewünschtes Produkt **204**, sondern ausschließlich die Carbonsäure **203**.

Schema 55: Kupplungsversuche mit Nitrilen



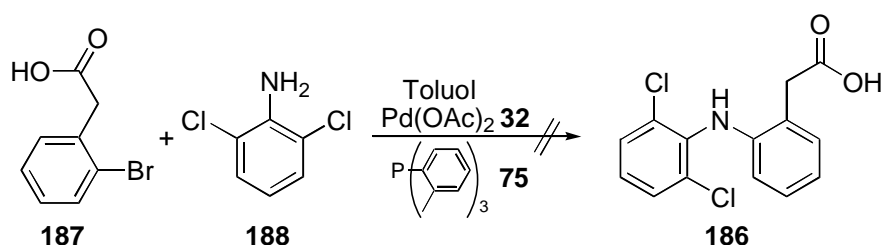
Die Verseifung der Nitrilgruppe war unerwartet, wurde aber auch als Nebenprodukt der Kupplungen bei Wüllner gefunden.¹⁰⁴

Da Carbonsäuren sich mit unserem System nicht kuppeln ließen, ihre Derivate, wie Ester, Amide oder Nitrile jedoch wieder zu den Säuren verseift wurden, gelang es nicht, Diclofenac **186** oder Mefenaminsäure **201** zu synthetisieren.

Überhaupt stellte sich die Frage, ob es sinnvoll erscheint, Aminosäuren auf diesem Wege herzustellen. Aminosäuren sind größtenteils wasserlöslich und damit schwer in einem zweiphasigen System von der wäßrigen Katalysatorlösung zu trennen.

Möglich wäre jedoch eine andere Strategie, bei der das organische Lösungsmittel als Katalysatorphase verwendet wird. In der wäßrigen Phase befänden sich dann die Produkte und eventuell auch die Edukte, da die Säurefunktion durch Deprotonierung hydrophil wird. Um das zu verhindern, könnte man auch wieder eine einphasige Reaktionsführung (mit der Gefahr, daß das Salz der Säure ausfällt) fahren und die Produkte dann mit Wasser extrahieren. Ein Versuch wurde dazu auch durchgeführt (Schema 56).

Schema 56: Zweiphasenkatalyse mit organischer Katalysatorphase



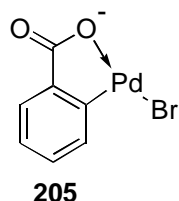
Die Edukte sowie der Katalysator aus Palladiumacetat **32** und Tris-*ortho*-tolylphosphan **75** wurden in Toluol gelöst. Nach Zugabe der Base, in diesem Fall Kalium-*tert*-butylat **104**, fiel die Säure jedoch als Kaliumsalz aus. Nach 12stündigem Rühren bei 30 °C wurde die Reaktionsmischung mit Natronlauge extrahiert. Nach Ansäuern der wäßrigen Phase und erneuter Extraktion mit Essigsäureethylester wurde die Bromphenyllessigsäure **187** quantitativ zurückgewonnen.

Dieses Ergebnis steht in Einklang mit den Arbeiten auf dem Gebiet der Palladium-katalysierten Aminierung, wo bisher noch kein Fall einer Kupplung einer Carbonsäure bekannt ist. Der Ansatz müßte also auch hier sein, die Carbonsäure zu derivatisieren, wobei dann die Wasserlöslichkeit abnehmen und das Zweiphasenprotokoll seinen Sinn verlieren würde.

Die Versuche, die industriell wichtigen Produkte Diclofenac **186** und Mefenaminsäure **201** zu synthetisieren, scheiterten also. Aus noch unbekannten Gründen gelang es bisher nicht, Carbonsäuren zu kuppeln. Spekulieren kann man über eine mögliche Komplexierung des Palladiums. Dies ist jedoch unwahrscheinlich, da erstens Acetat in der Lösung (aus der Palladiumacetatvorstufe) immer vorhanden ist und ähnliche Effekte bewirken sollte und weil

zweitens Kupplungen in Gegenwart von Carbonsäuren gelangen. Vielleicht ist aber eine intramolekulare Komplexierung des Palladium nach Insertion in die Halogen-Kohlenstoffbindung möglich (Abb. 17).

Abbildung 17: Intramolekulare Komplexierung eines Organo-Palladium(II)-Intermediates



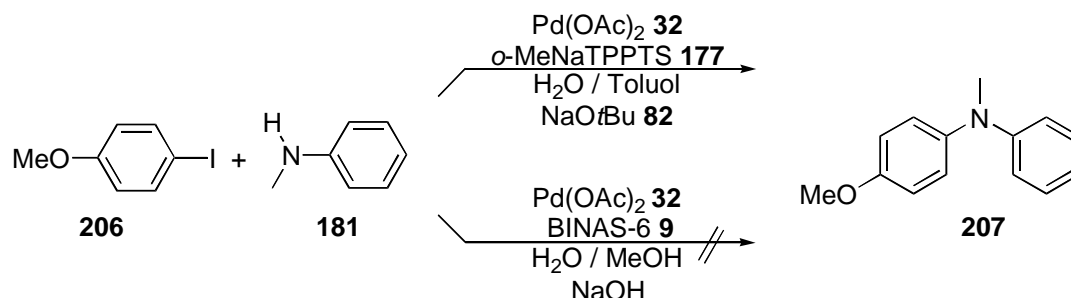
Das würde zumindest erklären, warum man keine *ortho*-Carbonsäure-Halogenarene kuppeln kann. Eine weitere Erklärung, warum sich Carbonsäurederivate mit unseren Katalysatoren nicht kuppeln lassen, könnte die erhöhte Elektronendichte im Aromaten sein, weil durch Deprotonierung der elektronenziehenden Carbonsäurefunktion eine geringer elektronenziehende Carboxylatfunktion entsteht.

Bei der Verwendung von Carbonsäurederivaten wurden diese durch das stark basische, wäßrige Medium wieder zu den Säuren verseift und standen damit für die Kupplung nicht mehr zur Verfügung. Auch der umgekehrte Weg, ein Zweiphasensystem für die Synthese von Aminosäuren, scheiterte aufgrund der Unlöslichkeit der Carbonsäuresalze in organischen Medien. Die industrielle Synthese der bisarylierten Aminosäuren in einem wäßrigen Zweiphasensystem scheitert bislang an der Unverträglichkeit bestimmter funktioneller Gruppen mit dem Reaktionsmedium.

6.3. Anwendungen der Palladium-katalysierten Aminierung im wäßrigen System

Bisher wurden nur elektronenarme Bromarene vorgestellt. Bei Versuchen mit Bromarylen, die elektronenschiebende funktionelle Gruppen tragen, konnten keine Produkte isoliert werden. Beispielhaft sei hier das *p*-Iodanisol **206** genannt, das *Wüllner* zwar im wäßrigen System mit Palladiumacetat **32** und *o*-MeNa-TPPTS **177** in geringen Ausbeuten (14 %) kuppeln konnte. Mit BINAS-6 **9** als Ligand gelang jedoch keine Umsetzung (Schema 57).

Schema 57: Kupplungen mit dem elektronenreichen *p*-Iodanisol **206**

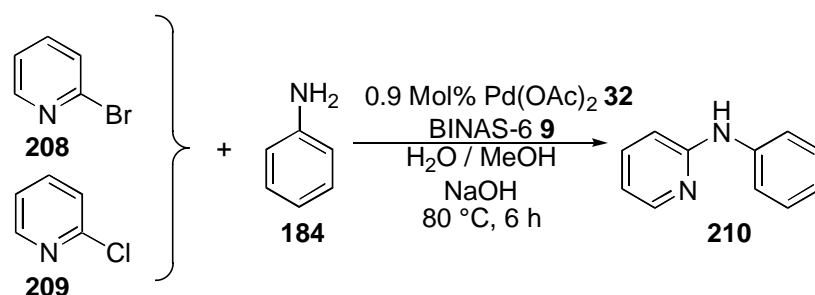


Auch *p*-Bromanisol konnte nicht gekuppelt werden. Versuche mit dem elektronisch neutralen Halogentoluolderivate waren ebenfalls erfolglos.

Statt elektronenreiche Aromaten zu kuppeln, wurden nun elektronenarme Halogenaryle gesucht, die sich für die Palladium-katalysierte Aminierung eigneten. Die Aromaten sollten funktionelle Gruppen tragen, die elektronenziehend wirken, sich jedoch nicht durch die basischen Reaktionsbedingungen in die Carbonsäuren überführen lassen.

Deshalb wurden Heteroaromaten, wie Brompyridin, das aufgrund der höheren Elektronegativität des Stickstoffs gegenüber der des Kohlenstoffs ein deutlich elektronenärmerer Aromat als Brombenzol ist, getestet. Es zeigte sich, daß *o*-Brompyridin **208**, aber auch *o*-Chlorpyridin **209**, sich Palladium-katalysiert kuppeln liessen (Schema 58).

Schema 58: Synthese von N-Pyridylanilin **210**



Entgegen den anderen Reaktionen wurde hierbei der Wasseranteil in der Reaktionslösung deutlich erhöht. Es zeigte sich nämlich, daß das N-Pyridylanilin **210** unter den gewählten Bedingungen auskristallisierte und die Katalysatorlösung nur noch abgezogen werden mußte, um sauberes Produkt zu erhalten. Im Falle des Brompyridins **208** lag die auf diese Weise isolierte Ausbeute bei 45 %, bei Chlorpyridin **209** wurden nur 21 % isoliert, welches dennoch die erste Palladium-katalysierte Aminierung eines Chlorarens in einem wäßrigen Reaktionsmedium darstellte.

Zusammenfassen kann man die Ergebnisse mit der Erkenntnis, daß sich mit BINAS-6 **9** als Ligand elektronenarme Bromarene in guten Ausbeuten Palladium-katalysiert mit Anilinderivaten kuppeln lassen. Bei Erhöhung der Elektronendichte im Halogenaryl versagt jedoch die Katalyse. *Buchwald* und *Hartwig* haben für das homogene System geschrieben, daß der Erfolg einer Katalyse sehr stark von den verwendeten Liganden abhängt. Durch Synthese neuer Liganden sollte es daher möglich sein, die Anwendbarkeit unseres Zweiphasenprotokolls zu steigern.

7. Synthese neuer wasserlöslicher Liganden

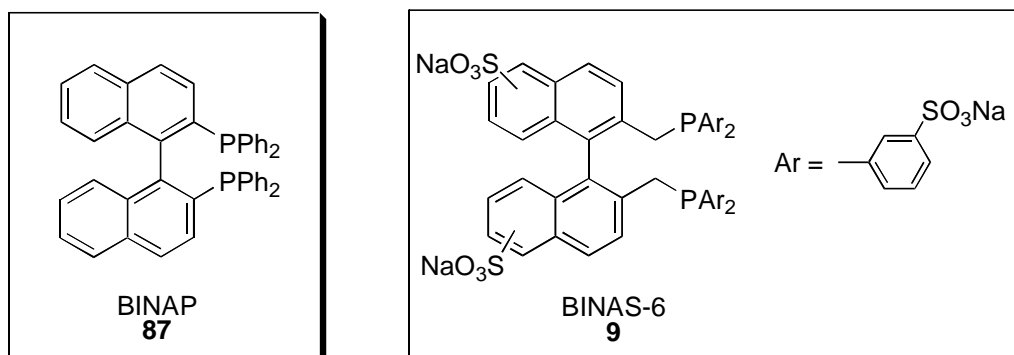
Die Wahl des "richtigen" Liganden ist bei der Palladium-Katalyse von großer Bedeutung. Oft bestimmt der Ligand die Selektivität zwischen der Reaktion mit verschiedenen Substraten und spielt eine sehr große Rolle bei der Ausbeute einer Reaktion, weil er den Katalysator aktivieren, bzw. die Bildung von Nebenprodukten verhindern kann. Am Beispiel der Palladium-katalysierten Aminierung wurde schon gezeigt (Kapitel 3.5.), wie entscheidend der Ligand bei der Aktivierung des Katalysators für die Kupplung von Chlorarenen sein kann. Auch die von uns verwendeten Liganden bei der katalysierten Aminierung in wässrigen Phasen bewirken große Unterschiede bei den Ausbeuten der Kupplungsreaktionen.

Deshalb sollte durch die Synthese neuer Liganden die Anwendungsbreite der Palladium-katalysierten Aminierung in wässrigen Systemen vergrößert werden. Generell wurden bei uns mit chelatisierenden Liganden die besten Ausbeuten erreicht, was auch mit den Arbeiten von *Buchwald* und *Hartwig* im homogenen System übereinstimmt.

Die zu synthetisierenden wasserlöslichen Liganden sollten einfach zugänglich sein und deren Grundtyp, d. h. die unsubstituierte hydrophobe Verbindung, möglichst schon in der einphasigen Aminierung erfolgreich eingesetzt worden sein.

Die beiden Liganden BINAP **87** und DPPF **88** wurden in den Arbeitsgruppen von *Buchwald* und *Hartwig* am häufigsten getestet und zeigten generell die besten Ergebnisse. Der in dieser Arbeit verwendete Ligand BINAS-6 **9** ist strukturell dem BINAP **87**, das *Buchwald* in seinen Aminierungen benutzte, ähnlich (Abb. 18).

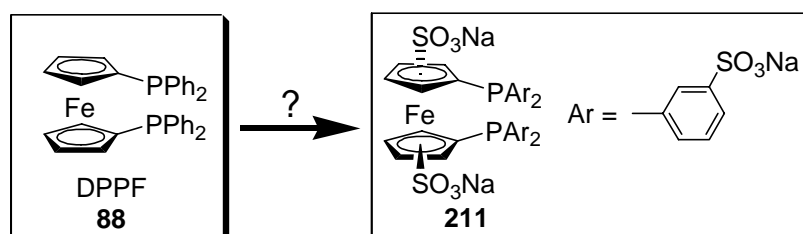
Abbildung 18: Vergleich BINAP **87** mit BINAS-6 **9**



Es sollte deshalb ein wasserlöslicher Ligand entwickelt werden, der DPPF **88** vergleichbar ist. Die Aufgabe bestand also in der Synthese eines DPPF-Derivates, das hydrophile Gruppen

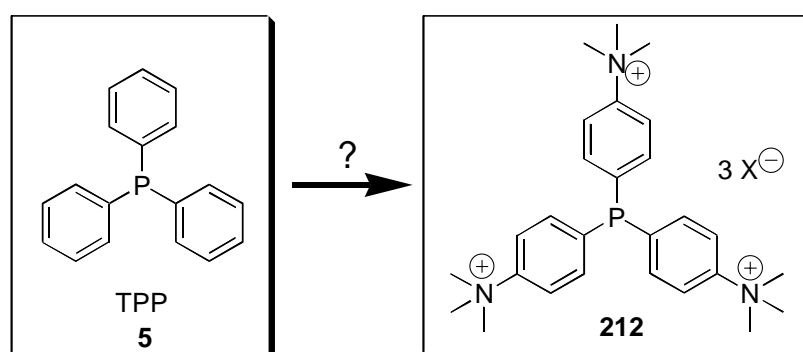
trägt und damit wasserlöslich gemacht wird. Die hydrophilen Gruppen, vorzugsweise Sulfonsäuresalze, können sich sowohl am Ferrocengerüst selbst, wie auch an den Phenylresten der Phosphorfunktion befinden (Abb. 19).

Abbildung 19: Sulfoniertes DPPF **88**



Wie schon in Kapitel 3.5. besprochen, ist bei der Kupplung von Chloraromaten der elektronische Einfluß der Liganden ein entscheidender Faktor. Je elektronenreicher der Ligand, desto besser ist er für die Aminierung von Chlorarylen geeignet. In den bisher besprochenen Liganden ist das Phosphoratom stets von drei Arylresten umgeben, die mit der Sulfonatgruppe eine stark elektronenziehende Funktion tragen. Der Phosphor in diesen Liganden ist also sehr elektronenarm. Andere hydrophile funktionelle Gruppen sind Zucker, Hydroxy- und quartäre Aminofunktionen. Letztere sollten in das am einfachsten zugängliche Ligandensystem Triphenylphosphan **5** eingebaut werden (Abb. 20).

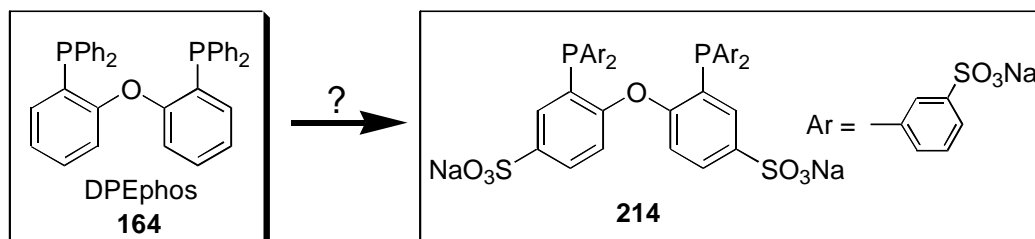
Abbildung 20: Quartäres Ammoniumderivat des TPP **5**



Während der Arbeit auf diesem Gebiet wurde ein weiterer Ligand erfolgreich von *Buchwald*¹¹³ und *Bolm* (siehe Kap. 3.7.6)⁹⁶ bei der Aminierung eingesetzt wurde. DPEphos **164** ist ein vom Diphenylether **213** (Schema 87, Kap. 7.3.1) abgeleiteter zweizähniger Ligand, der außer den Phosphanresten keine weiteren funktionellen Gruppen besitzt. Damit sollte er

mit dem Standardverfahren zur Darstellung von beispielsweise Na-TPPTS **6** sulfoniert und damit wasserlöslich gemacht werden können (Abb. 21).^{105, 106}

Abbildung 21: Sulfoniertes DPEphos-Derivat



7.1. Versuche zur Synthese eines sulfonierten DPPF-Derivats

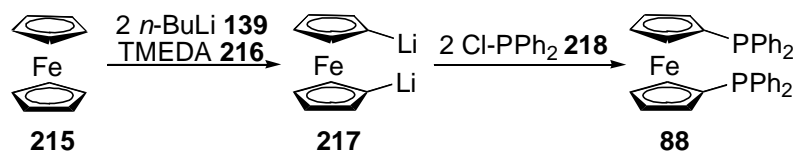
DPPF **88** ist der Ligand, mit dem der Arbeitsgruppe um *Hartwig* die besten Palladium-katalysierten Aminierungen gelangen (siehe Kapitel 3.2.). Ein wasserlösliches Derivat desgleichen sollte deshalb synthetisiert und in der Katalyse in Wasser eingesetzt werden.

Die meisten wasserlöslichen Liganden tragen Sulfonsäuren als hydrophile Gruppen, und so sollte auch DPPF **88** auf diesem Wege in ein wasserlösliches Derivat überführt werden. Der standardisierte Weg zur Einführung von Sulfonatgruppen in Phosphanliganden besteht in der Sulfonierung mit Oleum.^{105, 106} Versuche, DPPF **88** nach diesen Vorschriften zu sulfonieren, scheiterten. Die Lösung des Liganden in konzentrierter Schwefelsäure verfärbte sich bei Zugabe von Oleum (60 %) sofort dunkelgrün, und es konnte kein Produkt gefunden werden. Vermutlich wird das Eisen(II) des Ferrocengrundgerüsts zu Eisen(III) oxidiert und der Ligand zerfällt. Eine literaturbekannte Vorschrift¹¹⁴ zur Sulfonierung von Ferrocen **215** mit Chlorsulfonsäure in Essigsäureanhydrid wurde ebenfalls auf DPPF **88** angewendet, war aber auch nicht erfolgreich. Der Grund liegt wahrscheinlich darin, daß der Phosphor oxidiert wird und dann den Aromaten für die elektrophile Substitution desaktiviert.

Derivate des DPPF **88** und ihre Darstellungen sind in der Literatur beschrieben. Daher sollte es gelingen, eine hydrophobe Gruppe bzw. eine umwandelbare, funktionelle Gruppe schon während der DPPF-Synthese in das Gerüst des Liganden einzubauen.

Die Synthese von DPPF **88** verläuft über eine zweifache Lithiierung von Ferrocen **215** und Abfangen mit Chlordiphenylphosphan **218** (Schema 59).¹¹⁵

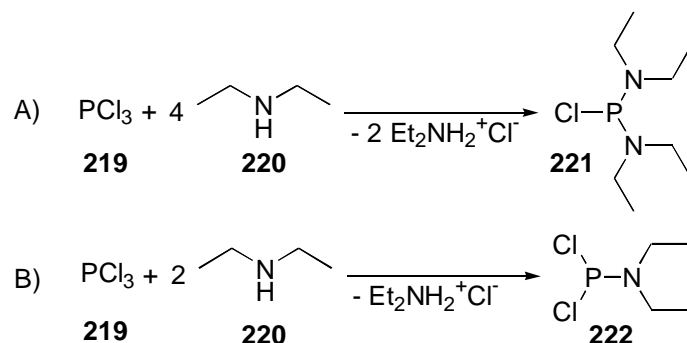
Schema 59: Synthese von DPPF



Bei der Synthese von Derivaten des DPPF **88** verwendet man statt des Chlordiphenylphosphans **218** ein entsprechend substituiertes Chlorphosphan. Arbeiten dazu entstanden im Arbeitskreis *Knochel*.¹¹⁶

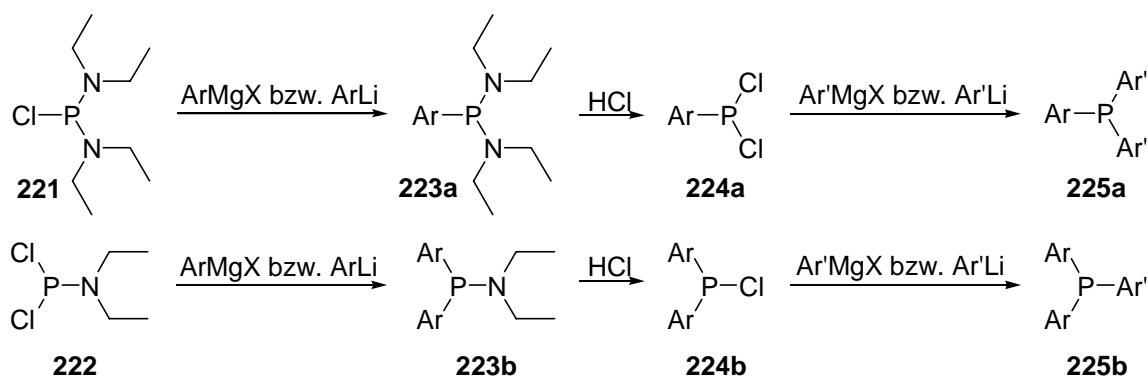
Die Darstellung zweifach substituierter Arylphosphane, ausgehend von Phosphortrichlorid **219**, gestaltet sich schwierig, weshalb man einen Umweg über ein geschütztes Phosphanchlorid geht.¹¹⁷

Schema 60: Synthese geschützter Chlorphosphane



Phosphortrichlorid **219** wird zuerst mit Diethylamin **220** zu Chlorphosphanbisdiethylamid **221** oder zu Dichlorphoshandiethylamid **222** umgesetzt (Schema 60). Danach wird die Chlorverbindung mit einem Arylgrignard oder einer lithiierten Spezies in das Di- bzw. Monoarylphosphanamid **223a (b)** überführt (Schema 61).

Schema 61: Synthese bifunktionalisierter Triarylphosphane



Durch Abspalten der “Schutzgruppe” unter Einwirkung von Chlorwasserstoff wird die einfach bzw. zweifach chlorierte Phosphorverbindung **224a (b)** erhalten, die erneut mit einem Metallaryl zu einem bifunktionalisierten Triarylphosphan **225a (b)** umgesetzt werden kann.

Auf diese Weise wurden schon eine große Zahl von Derivaten des DPPF synthetisiert.¹¹⁶

Es stellte sich nun die Frage, welche funktionelle Gruppe eingebaut werden muß, die sich später in eine Sulfonsäuregruppe überführen läßt.

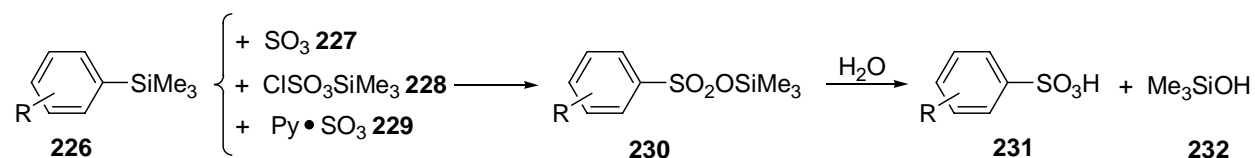
Erste Gedanken, eine Sulfidgruppe einzuführen und diese dann zu oxidieren, wurden verworfen. Erstens ist die Einbringung einer solchen Gruppe synthetisch nicht einfach,¹¹⁸ und zweitens würden die Bedingungen bei der Oxidation des Schwefels auch das Phosphoratom des Liganden oxidieren und die Reduktion eines Phosphoroxids in Gegenwart eines Sulfoxides gestaltet sich sehr schwierig und ist nur über Umwege zu erreichen (siehe Kapitel 7.3.3).

Statt dessen sollte versucht werden, die Sulfonatgruppe als Elektrophil in die Phenylgruppen des DPPFs einzuführen. Möglich sollte dies entweder durch eine *ipso*-Substitution an Silylgruppen (7.1.1) oder durch Abfangen einer metallierten Spezies des DPPFs (7.1.2) sein. Die dazu gemachten Versuche werden in den nächsten Kapiteln beschrieben.

7.1.1. Versuche zur Darstellung von sulfonierten DPPF-Derivaten mittels *ipso*-Substitution an Silylaromaten

In der Literatur findet man Beispiele, wie durch *ipso*-Substitution einer aromatischen Trimethylsilylgruppe eine Sulfonatgruppe eingeführt werden kann (Schema 62).¹¹⁹

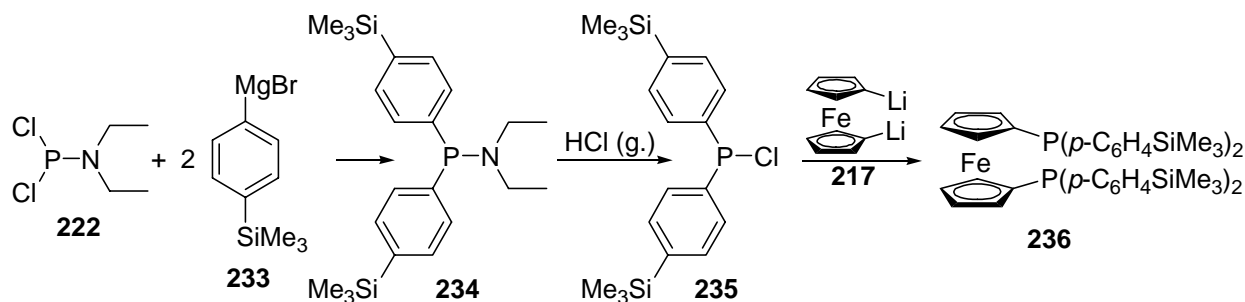
Schema 62: Einführung von Sulfonatgruppen durch *ipso*-Substitution von Silylgruppen



Die Reaktionsbedingungen, verglichen mit denen der direkten Sulfonierung mit Oleum, sind relativ mild, trotzdem sind wenige Anwendungen dieser Reaktion beschrieben.

Die Synthese eines Silylgruppen-tragenden Phosphanliganden sollte analog der schon oben aufgeführten Synthesestrategie erfolgen (Schema 63).

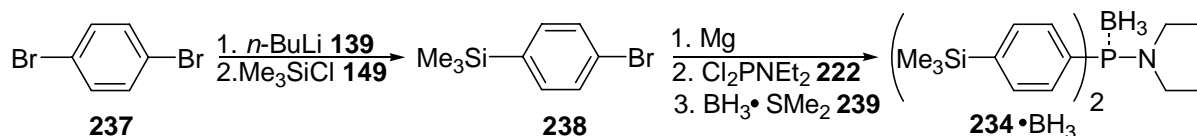
Schema 63: Synthese von Bis(*p*-trimethylsilylphenyl)phosphanferrocen **236**



Möglich erscheint auch der Einbau von zwei Silylgruppen pro Aromat, wenn man die Synthese ausgehend von Bis-trimethylsilyl-brombenzol plant. Damit könnte man nach der Substitution durch eine Sulfonatgruppe die Wasserlöslichkeit des Liganden entscheidend erhöhen.

Die Synthese des geschützten Diarylphosphorchlorides gelang durch Reaktion des Grignard-Reagenzes, hergestellt aus *p*-Bromtrimethylsilylbenzol mit dem einfach amidierten Phosphorchlorid. Anschließend wurde der Phosphor *in situ* mit BH_3 vor Oxidation geschützt (Schema 64).¹²⁰

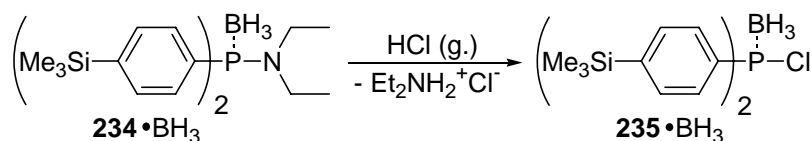
Schema 64: Synthese von **234**



Das Produkt **234·BH₃** wurde durch Umkristallisation gereinigt.

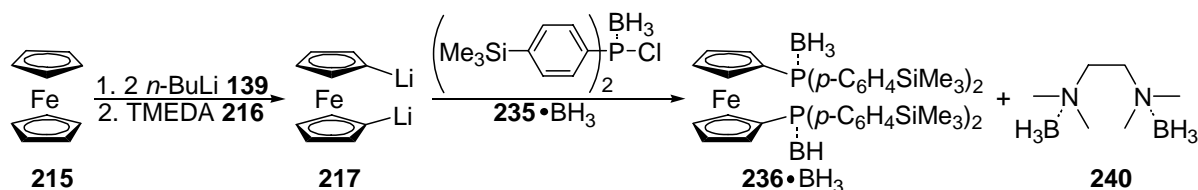
Lösen des Phosphoramids in Cyclohexan und Durchleiten von Chlorwasserstoffgas lieferte unter Abspaltung von Diethylaminohydrochlorid das Produkt **235·BH₃** (Schema 65).

Schema 65: Abspalten der Aminofunktion



Nach Abfiltrieren des Hydrochlorids unter Argon erhält man einen amorphen Feststoff. Ohne weitere Aufarbeitung wurde dieser zu lithiiertem Ferrocen **217** gegeben (Schema 66). Der gewünschte Komplex **236**•BH₃ konnte in 31 % Ausbeute isoliert werden.

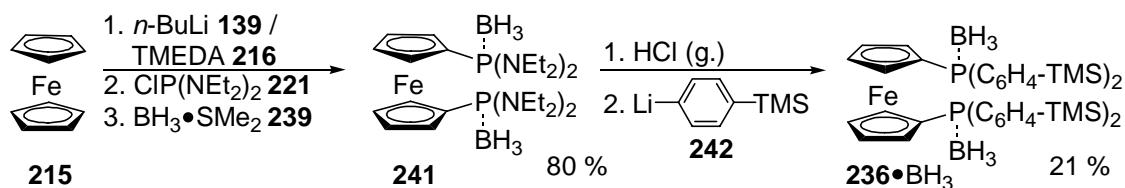
Schema 66: Synthese von **236**•BH₃



Probleme bei dieser Reaktion waren mögliche Störungen durch ausfallenden TMEDA-Boran-Komplex **240**. TMEDA **216** wird standardmäßig bei der Lithiierung von Ferrocen **215** zur Aktivierung des *n*-Butyllithiums **139** zugesetzt.¹¹⁵ Deprotonierungen ohne TMEDA-Zugabe mit *n*-, *s*- oder *t*-BuLi waren nicht erfolgreich. Das Boran wird für die Reinigung des Phosphoramides **234** benötigt, da die Oxidationsempfindlichkeit von **234** die säulenchromatographische Aufarbeitung ohne Schutzgruppe nicht erlaubt und eine Umkristallisation des ungeschützten Phosphans **234** scheiterte. Die Abspaltung der BH₃-Schutzgruppe vor der Chlorierung gelang zwar durch Zugabe von TMEDA **216**, doch entstand nach ³¹P-NMR bei der Chlorierung kein einheitliches Produkt mehr. Weitere Probleme bereitet wahrscheinlich, daß sich die intermediär erhaltene Phosphorchlorid-Spezies nicht weiter aufreinigen ließ, das heißt, von anhängendem Chlorwasserstoff nicht befreit werden konnte. Jener protonierte dann das lithiierten Ferrocen **217** und verhinderte die Reaktion zum gewünschten Produkt **236**•BH₃.

Durch die umgekehrte Reaktionsfolge, bei der der Phosphor zuerst an das Ferrocengerüst, anstatt an den die TMS-Gruppen tragenden Aromaten gebunden wird, sollte es gelingen, mit einem großen Überschuß an lithiierten Trimethylsilylbenzol **242**, überschüssigen, nicht abgetrennten Chlorwasserstoff zu binden und aus der Reaktion zu entfernen (Schema 67).

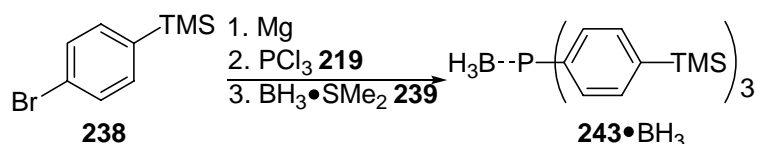
Schema 67: Synthese von **236**•BH₃ über ein Bis(phosphorbisdiethylamido)ferrocen **241**



Die Synthese von **241** gelang in guten Ausbeuten bis zu 80 % und lieferte ein oranges Öl, welches nach einigen Tagen kristallisierte.¹²¹ Die Chlorierung konnte wie zuvor durchgeführt werden. Die NMR-Kontrolle des erhaltenen Phosphorchlorides zeigte ein Phosphorsignal bei 164 ppm, welches typisch für eine Arylphosphordihalogenidverbindung ist. Ohne weitere Aufarbeitung wurde diese Substanz zur Umsetzung mit dem lithiierten Trimethylsilylbenzol **242** verwandt. Diese Reaktion lieferte mit 21 % das gewünschte Produkt **236•BH₃**. Nebenprodukte waren Trimethylsilylbenzol und ein hoher Anteil an polaren Substanzen, die sich chromatographisch nicht reinigen und nicht untersuchen ließen. Eine Optimierung der Reaktion sollte aber möglich sein und die Darstellung entsprechender Mengen an silyliertem DPPF **236•BH₃** ermöglichen.

Durch die geringen Ausbeuten der ersten Versuche erschien es sinnvoll, statt des synthetisierten DPPF-Derivates **236•BH₃** das leichter zugängliche, weil symmetrische, Tris(trimethylsilylphenyl)phosphan für die Vorversuche zur *ipso*-Substitution zu verwenden. Die Synthese desselben gelang aus der Grignard-Verbindung des Bromtrimethylsilylbenzols **238**¹²² mit Phosphortrichlorid **219** (Schema 68).¹²³

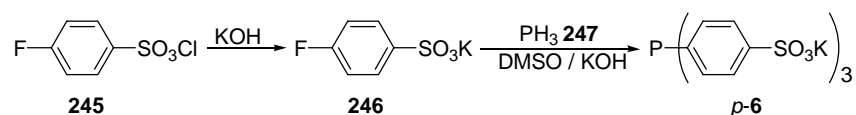
Schema 68: Synthese des TMS-substituierten Triphenylphosphans



Nach Umkristallisation konnten 12 % des gewünschten Produktes **243•BH₃** isoliert werden. Mit dieser Vorstufe sollte nun das dreifach *para*-sulfoierte Triphenylphosphanderivat *p*-**6** dargestellt werden.

Da bei der üblichen Sulfonierung von Triphenylphosphan immer das *meta*-Produkt entsteht, sind wenige Veröffentlichungen zu Darstellung des *para*-TPPTS *p*-**6** bekannt. Beispielsweise beschrieb *Stelzer* die Synthese aus *p*-Fluorbenzolsulfonsäurechlorid **245** mit Phosphan **247** in 53 % Ausbeute durch eine nucleophile Substitution (Schema 69).¹²⁴

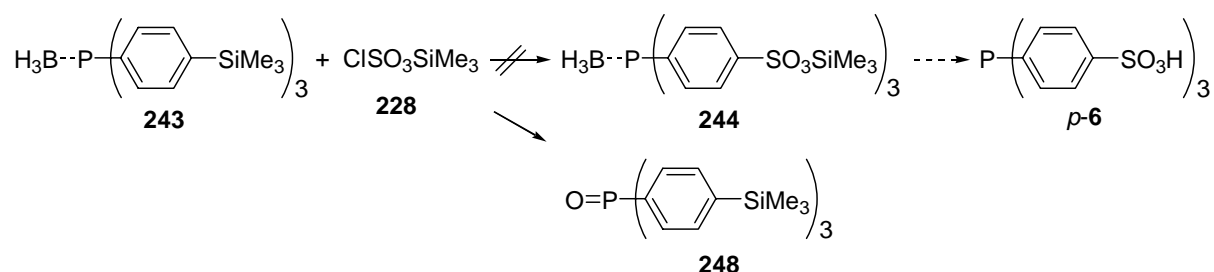
Schema 69: Synthese des *para*-substituierten TPPTS-Derivates *p*-**6**



Nachteile dieser Synthese sind die hohen Kosten der Edukte und die schlechte Handhabbarkeit des gasförmigen Phosphans **247**. Eine Synthese, ausgehend von dem billig herzustellenden, TMS-substituierten Triphenylphosphan **243**, sollte also eine interessante Alternative zu der Reaktion von *Stelzer* darstellen.

Die durchgeführten Versuche zur *ipso*-Substitution der Trimethylsilylgruppe durch Sulfonat scheiterten. Bei der Reaktion von **243** mit Chlorsulfonsäuretrimethylsilylester **228** in Tetrachlormethan wurde statt des gewünschten Produkts nur das oxidierte Silylderivat **248** erhalten (Schema 70).

Schema 70: Versuche zur *ipso*-Substitution an **243**

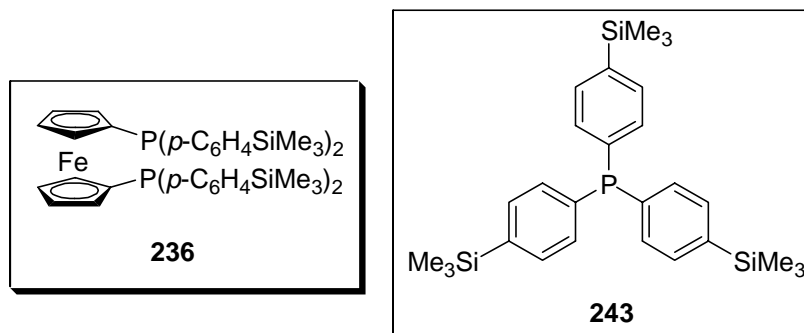


Bei Verwendung von Pyridin-SO₃-Komplex **229** zur Sulfonierung konnte ebenfalls kein Produkt isoliert werden.

Ein Grund für das Scheitern dieser Reaktion bei geschützten Phosphorarylverbindungen ist höchstwahrscheinlich die geringe Elektronendichte im Aromaten, wodurch der Angriff des Elektrophils erschwert wird. Bei Erhöhung der Elektronendichte durch Entschützung des Phosphors und damit Verringerung des Elektronenzugs, ist die Oxidation des Phosphors zum elektronenziehenden Phosphoroxid immer noch die schnellere Reaktion, weshalb auch dieser Weg keinen Erfolg versprach.

Zusammenfassend muß man sagen, daß die *ipso*-Substitution von Silylgruppen an Phosphorarylen aufgrund der elektronenziehenden Eigenschaften des “geschützten” Phosphors scheiterten. Es gelang, mit **236** und **243** neue Liganden zu synthetisieren, die Silylgruppen tragen, und damit interessante Eigenschaften bei der homogenen Katalyse besitzen könnten.

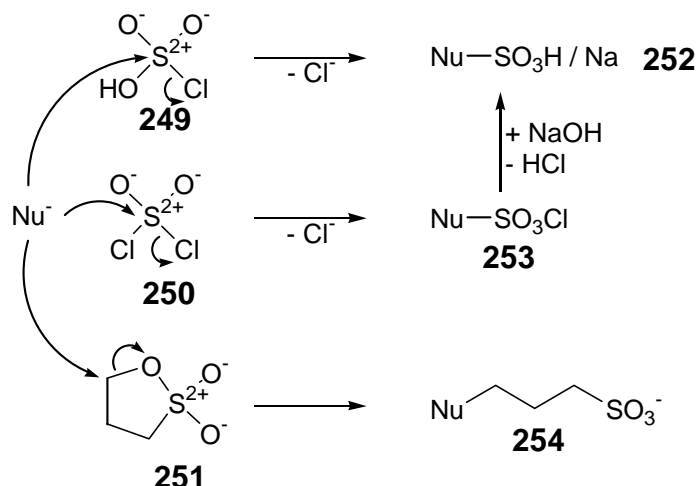
Abbildung 22: TMS-substituierte Phosphanliganden



7.1.2. Versuche zur Synthese eines sulfonierten Phosphanliganden durch Abfangen einer lithiierten Spezies

Der nächste Ansatz zur Verwirklichung des Projektes, ein sulfoniertes Derivat von DPPF **88** mittels eines leicht zugänglichen Vorläufermoleküls zu synthetisieren, ging von der Idee aus, daß es möglich sein sollte, lithiierte Verbindungen mit elektrophilen Sulfonatanaloga abzufangen (Schema 71).^{125,126} Potentielle Elektrophile für diese Versuche waren die Chlorderivate der Sulfonsäure (**249** und **250**) sowie Sultone **251**, die sich elektrophil zu Alkylsulfonaten öffnen lassen.¹²⁷

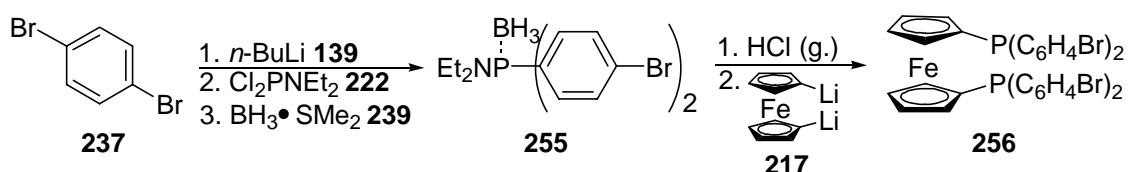
Schema 71: Elektrophile Sulfonatanaloga



Lithiierte Verbindungen, die als Nucleophil eingesetzt werden sollten, sollte man aus den entsprechenden bromierten Molekülen über einen Halogen-Lithium-Austausch mit *n*-Butyllithium **139** gewinnen können.

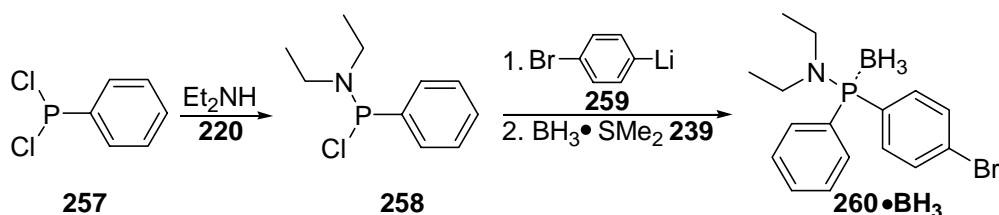
Das bromierte DPPF-Derivat **256** sollte mit der zu Beginn des Kapitels 5 besprochenen Synthesestrategie zugänglich sein.

Schema 72: Synthesestrategie zur Darstellung eines bromierten DPPF-Derivates **256**



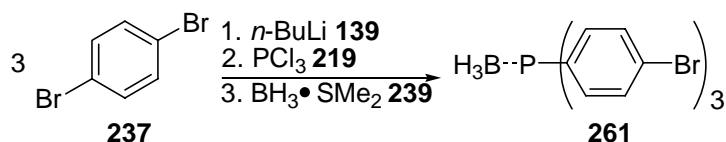
Die Synthese von **255** gelang ausgehend von *p*-Dibrombenzol **237** in 78 % Ausbeute (Schema 72). Das Produkt **255** ist ein kristalliner Feststoff. Die weitere Umsetzung mit lithiiertem Ferrocen **217** bereitete jedoch Probleme. Ursache dafür ist neben den schon oben angesprochenen Problemen der Verunreinigungen durch TMEDA-Boran-Komplex **240** auch die Tatsache, daß sich das Phosphorchlorid nicht destillieren ließ. Trotz Ölpumpenvakuum zersetzte sich das Chlorid beim Destillieren. Der Versuch, dieses Problem zu umgehen, indem man statt zwei Bromatomen nur eines in das Molekül einbaute, um dadurch den Siedepunkt zu senken, mißglückte ebenfalls. Zur Synthese von $\text{260} \cdot \text{BH}_3$ wurde das käufliche Phenylphosphordichlorid **257** verwendet (Schema 73).

Schema 73: Synthese von **260**•BH₃



Aufgrund der Probleme, die die Synthese des Ferrocenderivates **256** bereitete, wurden Vorversuche mit dem Boran-geschützten symmetrischen Tris-*p*-bromphenylphosphan **261** durchgeführt. Dessen Synthese erfolgte durch Umsetzung von mono-lithiiertem Dibrombenzol **259** mit Phosphortrichlorid **219** (Schema 74).

Schema 74: Synthese von Tris-*p*-bromphenylphosphan

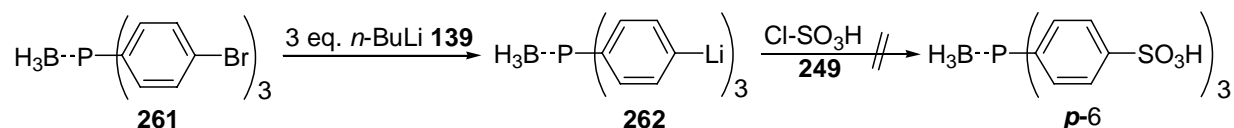


Die Synthese gelang in 52 % Ausbeute und lieferte das kristalline Produkt **261**.

Es wurden nun Versuche durchgeführt, Tris-*p*-bromphenylphosphan **261** dreifach zu lithiieren und mit elektrophilen Sulfonatderivaten umzusetzen. Bei der Lithiierung, die im allgemeinen mit *n*-Butyllithium **139** bei - 78 °C in Diethylether durchgeführt wurde, mußte aufgrund der schlechten Löslichkeit der dreifach lithiierten Verbindung in hoher Verdünnung gearbeitet werden.

Als erstes Elektrophil wurde Chlorsulfonsäure eingesetzt (Schema 75).

Schema 75: Chlorsulfonsäure **249** als Abfangreagenz

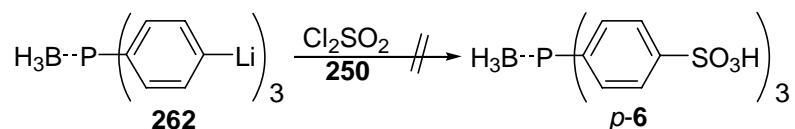


Es konnte keine organische Sulfonsäure aus dem Reaktionsgemisch isoliert werden. Stattdessen fand sich nach Extraktion der wäßrigen Phase mit Essigester in der Esterphase Triphenylphosphan **5** wieder, welches entsteht, wenn die Deprotonierung der Chlorsulfon-

säure durch das Lithiumorganyl schneller verläuft als der nucleophile Angriff desselben. Gleichzeitig war das aber auch ein Beweis dafür, daß die dreifache Lithiierung von Tris-*p*-bromphenylphosphan **261** gelang.

Um die störende Nebenreaktion der Deprotonierung des elektrophilen Reagenzes zu umgehen, wurden die nächsten Versuche mit Sulfurylchlorid **250** durchgeführt (Schema 76). Sulfurylchlorid **250** hat keine aziden Protonen und sollte sich für die gewünschte Umsetzung eignen.

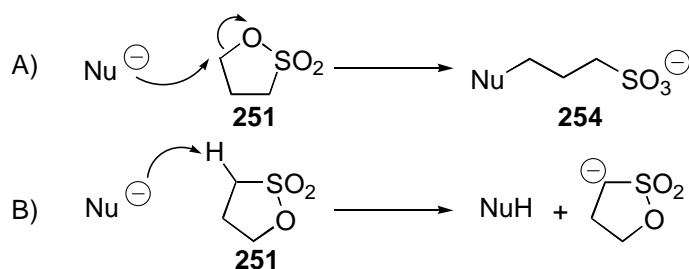
Schema 76: Sulfurylchlorid als elektrophiles Abfangreagenz



Man fand im ^{31}P -NMR des mit Wasser hydrolysierten Ansatzes eine große Zahl nicht identifizierbarer Signale. Daraus wurde der Schluß gezogen, daß trotz großer Verdünnung und hohem Überschuß an Sulfurylchlorid das Lithiumreagenz mehrfach mit dem Elektrophil reagierte und so eine hohe Zahl nicht mehr trennbarer Produkte entstand.

Eine weitere bekannte Molekülklasse, die elektrophil angegriffen zu Sulfonsäuren führen, sind Sultone (Schema 77). Literaturbekannt sind Reaktionen mit Stickstoff-¹²⁸ und Phosphornucleophilen.¹²⁹

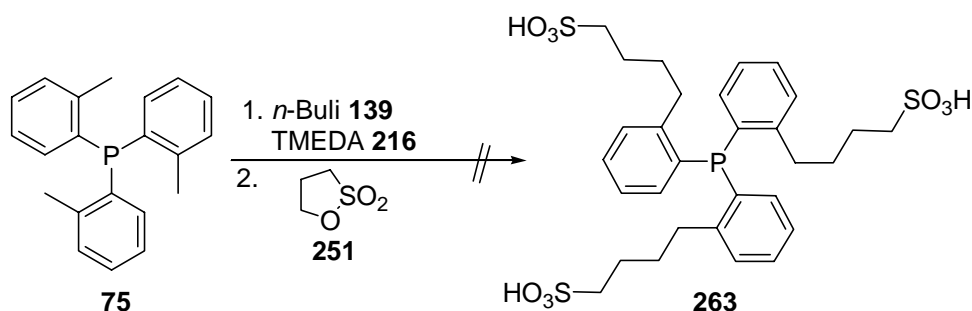
Schema 77: Propansulton **251** als Elektrophil A) oder als Säure B)



Wie bei der Reaktion mit Chlorsulfonsäure **249** konnte auch bei der Umsetzung von lithiiertem **261** mit Propansulton **251** nur Triphenylphosphan **5** als Produkt der Reaktion gefunden werden. Das α -Wasserstoffatom von **251** ist anscheinend zu sauer, so daß die Deprotonierung schneller verläuft als der nucleophile Angriff neben dem Sauerstoff (Schema 77 B).

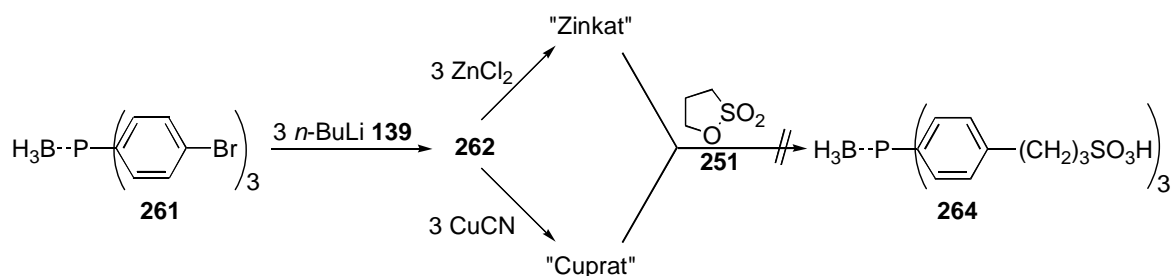
Das gleiche Ergebnis wurde auch erhalten, als Tris-*o*-tolyl-phospan **75** deprotoniert und mit Propansulton **251** versetzt wurde. Nach der Aufarbeitung wurde in der organischen Phase nur das Edukt **75** wiedergefunden (Schema 78).

Schema 78: Reaktion des lithiierten **75** mit Propansulton **251**



Durch Ummetallierung sollte es möglich sein, die Basizität der metallorganischen Verbindung zu senken, ohne deren Nucleophilie zu verringern. Allgemein kann man sagen, daß Cuprate und Zink-Verbindungen wesentlich schwächere Basen als ihre analogen Lithium-Verbindungen sind.¹³⁰ Deshalb wurde versucht, nach der Lithiierung von **261** durch Zugabe von Zinkchlorid bzw. Kupfercyanid das entsprechende Metallreagenz zu synthetisieren und anschließend mit Propansulton **251** zur Sulfonsäure umzusetzen (Schema 79).

Schema 79: Versuche zur Verringerung der Basizität durch Ummetallierung



Da diese Ansätze erfolglos blieben, wurde die Versuchsreihe abgebrochen.

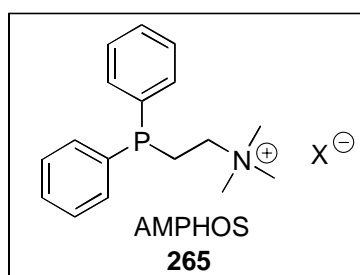
Es gelang nicht, ein wasserlösliches Derivat des in der homogenen Aminierungschemie erfolgreich eingesetzten DPPF **88** zu synthetisieren. Gründe dafür sind die Instabilität des Ferrocengerüsts gegenüber sulfonierenden Systemen und fehlende elektrophile Sulfonsäureanaloga, die sich in das System einbringen lassen sollten.

7.2. Versuche zur Synthese von Tris-(trimethylammoniumphenyl)-phosphan

7.2.1. Quartäre Ammoniumsalze als hydrophile Gruppe in wasserlöslichen Phosphanliganden

Schon in der Einleitung dieser Arbeit wurde darauf hingewiesen, daß die Sulfonatgruppe die am häufigsten verwendete funktionelle Gruppe ist, um einen Phosphanliganden wasserlöslich zu machen, trotzdem aber noch andere Möglichkeiten existieren. Ein Beispiel ist die Einbringung quartärer Ammoniumsalze. Der bekannteste Ligand dieser Art ist AMPHOS **265** (Abb. 23), der schon in den frühen 80iger Jahren als Rhodium(0)- oder Kobalt(0)-Komplex bei der Hydrogenierung und Hydroformylierung von Malein- und Crotonsäure oder Styrol und 1-Hexen in wäßrigen Zweiphasensystemen Verwendung fand.¹³¹

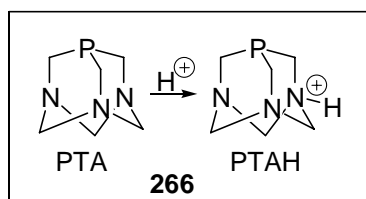
Abbildung 23: AMPHOS



Bei der Synthese dieses Liganden durch Quartärnisierung des Amins muß darauf geachtet werden, daß der Phosphor zuerst geschützt wird, da er in einer Konkurrenzreaktion mit dem Elektrophil reagiert. Die Schützung kann durch Sauerstoff oder als Boran- bzw. Metallkomplex erfolgen.¹³²

Bei Katalysen in einem sauren Milieu, ist es auch möglich, einen Aminfunktion-tragenden Liganden zu verwenden, der darin protoniert und damit wasserlöslich wird. Ein Beispiel dafür ist die regioselektive Reduktion von ungesättigten Aldehyden mit Natriumformiat, katalysiert durch einen Rhodium(I)-Komplex. Der verwendete Ligand ist das monoprotonierte 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantan (PTA) **266** (Abb. 24).¹³³

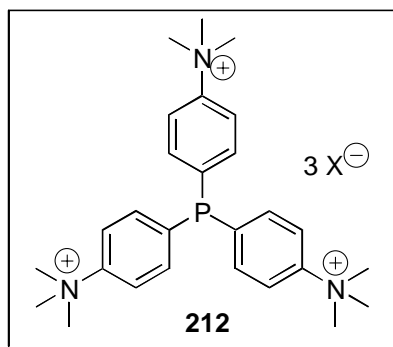
Abbildung 24: PTA und PTAH



7.2.2. Synthese von Tris-(dimethylaminophenyl)-phosphanoxid

Bei der Palladium-katalysierten Aminierung wird in einem stark basischen Milieu gearbeitet. Deshalb ist die Verwendung von protonierten Aminen als hydrophile Substituenten nicht möglich. Es sollte deshalb ein Ligand entwickelt werden, der eine Aminofunktion trägt, die auf einem einfachen Weg quartärnisiert werden kann. Bei der Durchsicht der Literatur nach vorhandenen wasserlöslichen Liganden, die eine Aminfunktion tragen, fiel auf, daß der potentiell einfachste Ligand, das vom Triphenylphosphan **5** abgeleitete Tris-(trimethylammoniumphenyl)-phosphan **212** (Abb. 25), noch nie beschrieben wurde.

Abbildung 25: Tris-(trimethylammoniumphenyl)-phosphan

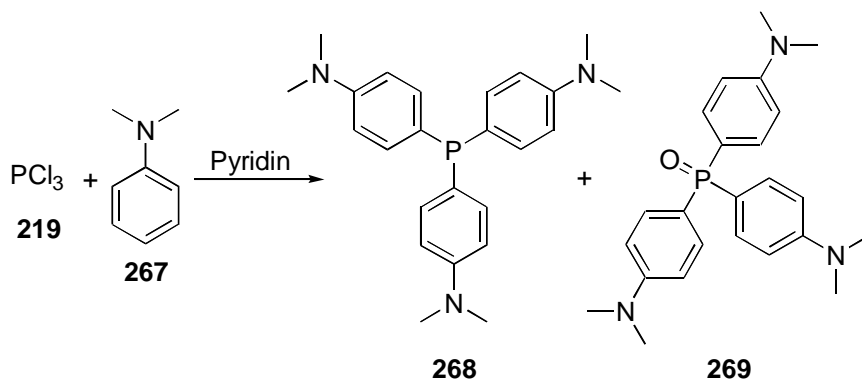


Wie der oben aufgeführte Ligand AMPHOS **265** besitzen die literaturbekannten, Ammoniumgruppen-tragenden Liganden immer mindestens eine Methylengruppe, die das quartäre Amin von dem Aromatensystem trennt. Aromatische quartärnisierte Amine findet man bei wasserlöslichen Liganden in der bisher vorhandenen Literatur nicht.

Die Synthese von Tris-N,N-dimethylaminophenylphosphan **268** gelingt aus Phosphortrichlorid **219** und N,N-Dimethylanilin **267** (Schema 80).¹³⁴ Das entstehende

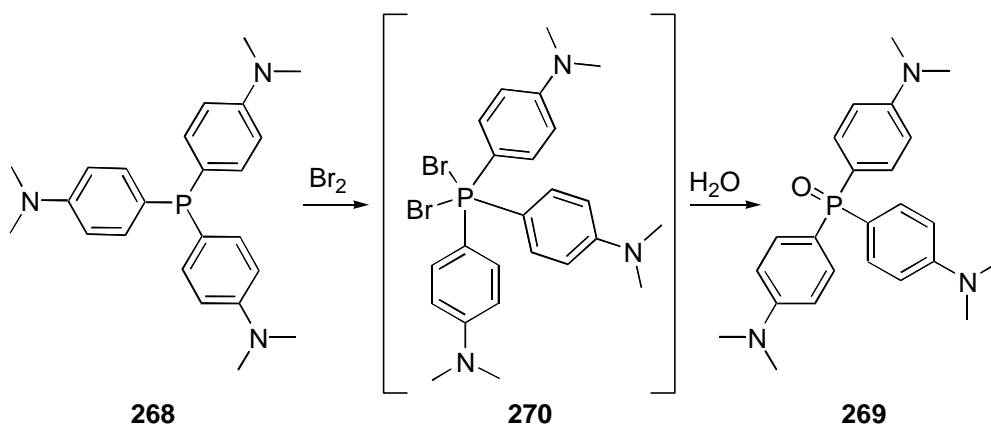
Produkt **268** wird aufgrund seiner hohen Elektronendichte am Phosphor leicht oxidiert; und neben dem nicht-oxidierten erhält man je nach Durchführung einen unterschiedlich hohen Anteil von oxidiertem Produkt **269**.

Schema 80: Synthese von Tris-(dimethylanilino)-phosphan **268**



Wie schon beschrieben, muß der Phosphor vor der Quartärnisierung geschützt werden. Da sich die Abtrennung des Oxides als sehr schwierig erwies, wurde das vereinigte Rohprodukt einem Oxidationsschritt mit Brom unterworfen, um eine einzige saubere Produktfraktion zu erhalten (Schema 81).¹³⁵

Schema 81: Oxidation des Tris-(dimethylanilino)-phosphans **268** mit Brom

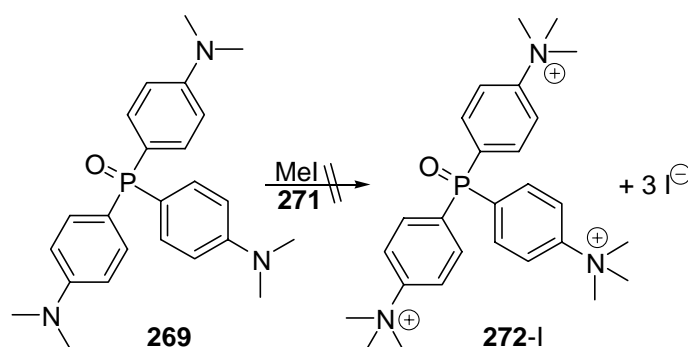


Eine andere Art der Oxidation (vorzugsweise durch Wasserstoffperoxid) wurde nicht durchgeführt, da die Gefahr bestand, den Stickstoff ebenfalls zu oxidieren. Die Reinigung erfolgte dann durch mehrfache Umkristallisation aus einem Aceton/Ethanol-Gemisch.

7.2.3. Versuche zur Quartärnisierung der Aminofunktion

Es standen nun die Versuche zur Alkylierung der Aminofunktion an. Der am häufigsten gewählte Weg zur Quartärnisierung von Aminen ist die Umsetzung mit Methyljodid **271**.^{136,137} Die Versuche mit Methyljodid **271** als Alkylierungsmittel verliefen jedoch erfolglos (Schema 82). Es konnte nach Abdestillieren des Lösungsmittels und des Überschusses von Methyljodid **271** immer nur das eingesetzte Edukt zurückgewonnen werden. Auch eine Erhöhung der Temperatur auf den Siedepunkt des Methyljodids **271** bei 42 °C bewirkte nicht die gewünschte Reaktion.

Schema 82: Versuch der Quartärnisierung eines Amins mit Methyljodid



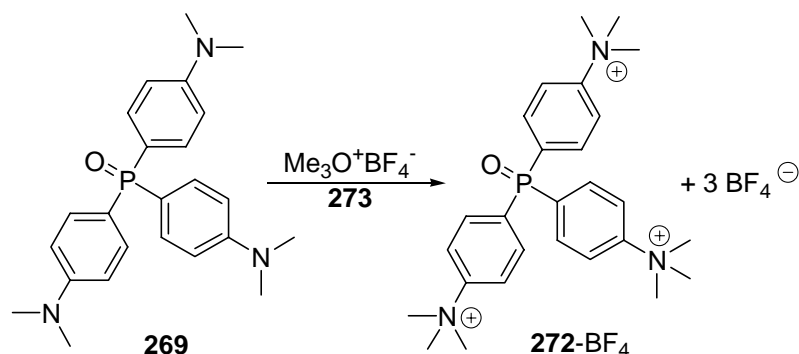
Zu erklären ist dieses Ergebnis damit, daß durch das Phosphoroxid die Elektronendichte im Aromaten und damit auch die Nucleophilie des Amins verringert wird.

Zur Methylierung von **269** mußte also entweder,

1. ein stärkeres Elektrophil eingesetzt,
 2. die Temperatur über den Siedepunkt des Methyljodids erhöht,
- oder
3. der Phosphor durch andere, weniger elektronenziehende Gruppen „geschützt“ werden.

Starke Alkylierungsmittel sind Alkyloxoniumionen, mit Tetrafluorborat als nicht-koordinierendes Gegenion. Die Synthese von tertiären Aminen mittels dieses Reagenzes ist beschrieben und sollte sehr einfach sein.¹³⁸ Das Amin **269** wurde in Dichlormethan vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und das Trimethyloxonium-tetrafluorborat **273** dazugegeben (Schema 83).

Schema 83: Synthese eines quartären Amins mit $\text{Me}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$ **273**

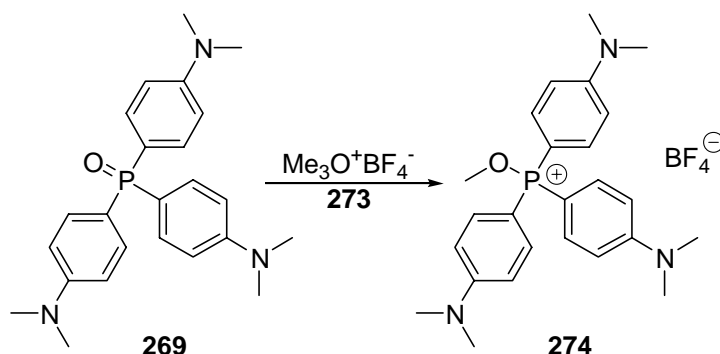


Nach wenigen Stunden Rühren bei Raumtemperatur bildete sich eine weiße Suspension. Nach Abfiltrieren des Dichlormethans und Waschen des Feststoffs mit Diethylether erhielt man einen wasserlöslichen, weißen Feststoff. Im ^1H -NMR konnte aus dem Verhältnis der Integrale für die Signale der Methylgruppen am Stickstoff ein Methylierungsgrad von 41 % festgestellt werden.

Eine Erhöhung des Methylierungsgrades versprach eine Vorgehensweise, bei der das Amin **269** langsam zu einer auf 80 °C erhitzten Lösung von **273** in Chloroform gegeben wurde.

Es gelang trotzdem nicht, eine vollständige Methylierung am Stickstoff durchzuführen. Der Grund dafür wird wohl die schlechte Löslichkeit des sich zuerst bildenden Phosphoniumsalzes **274** in Chloroform sein, dessen Entstehen man im ^{31}P -NMR aufgrund der Verschiebung zu 41.9 ppm nachweisen konnte (Schema 84).

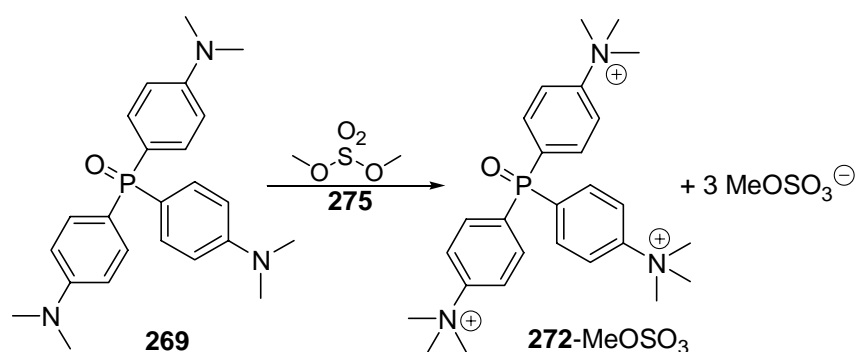
Schema 84: Bildung eines Phosphoniumsalzes



Bei Aufnahme der Substanz in Wasser wird die Methylgruppe jedoch wieder abgespalten und das Phosphorsignal geht wieder auf den für das Phosphoroxid typischen Wert von 32.9 ppm zurück.¹³⁹

Die nächsten Versuche wurden mit Dimethylsulfat **275** als alkylierender Reaktionskomponente durchgeführt.¹⁴⁰ Es zeigte sich, daß die Reaktion mit diesem Elektrophil gelingt (Schema 85).

Schema 85: Synthese eines quartären Amins mit Dimethylsulfat **275**



Beste Ausbeuten gelangen bei Verzicht auf jegliches Lösungsmittel unter Rückfluß des Dimethylsulfats in wenigen Stunden. Für die Aufarbeitung wurde nur das überschüssige Dimethylsulfat abdestilliert. Zurück blieb ein wasserlöslicher Feststoff.

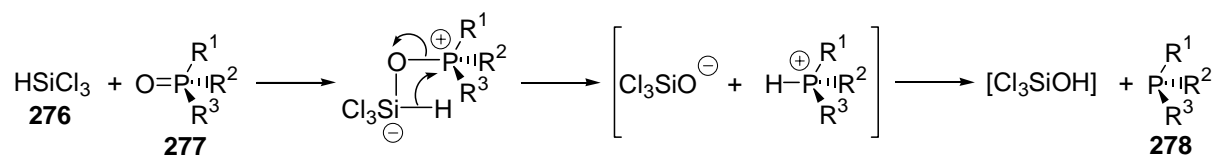
Mittels Elektrospray MS konnte die Existenz des quartären Amins mit Methylsulfat als Gegenion gezeigt werden.

7.2.4. Versuche zur Reduktion des wasserlöslichen Tris-(trimethylammoniumphenyl)-phosphans

Das durch Methylierung durch Dimethylsulfat gewonnene Produkt **272-MeOSO₃** mußte für den Einsatz in der Katalyse noch von seiner jetzt störenden Oxo-„Schutzgruppe“ befreit und reduziert werden.

Die Reduktion von Phosphoroxiden **277** wird häufig mit Trichlorsilan **276** durchgeführt.¹⁴¹

Schema 86: Reduktion von Phosphoroxiden **277** mit Trichlorsilan **276**



Der von *Horner* und *Balzer* vorgeschlagene Mechanismus beginnt mit einer Komplexierung des Phosphoroxides **277** durch Trichlorsilan **276**, gefolgt von einem intramolekularen Hydridtransfer (Schema 86).^{141a}

Die Reduktion findet in Toluol statt und stellt somit ein Problem für das in Toluol weitgehend unlösliche Ammoniumsalz **272**-MeOSO₃ dar. Es zeigte sich, daß selbst in hoher Verdünnung und Kochen unter Rückfluß keine Reduktion des Phosphors auftrat. Auch Versuche, die Reduktion in Toluol durch Aktivierung mit Ultraschall durchzuführen, zeigten keinen Erfolg.

Die Arbeiten, die auf dem Gebiet der Synthese eines wasserlöslichen, Ammoniumgruppen-tragenden Phosphanliganden gemacht wurden, zeigten, daß die Synthese der oxidierten Vorläufer mit verschiedenen Methylierungsreagenzien in unterschiedlichen Ausbeuten gelingt, der aber zuvor zum Schutz des Phosphors vor Methylierung eingebrachte Sauerstoff sich nicht mehr entfernen ließ. Probleme bereitete die Unlöslichkeit der Oxide in organischen Lösungsmitteln, in denen die Reduktionen durchgeführt werden sollten. Andere Reduktionen als die mit Trichlorsilan, wie z.B. mit Hydriden, scheitern daran, daß dabei immer ein hoher Anteil an anorganischen Salzen entstand, welche sich anschließend nur schwer von dem Liganden abtrennen lassen würden.

Der Schutz des Phosphors durch andere Gruppen als Sauerstoff könnte eine Möglichkeit sein, den anscheinend schwierigen Reduktionsschritt zu umgehen. Die schon in Kapitel 5.1 beschriebene Phosphorschutzgruppe Boran ist für dieses Molekül nicht einsetzbar, da neben dem freien Elektronenpaar des Phosphors auch die Elektronenpaare der Aminogruppen einen Borankomplex ausbilden würden.^{120,142}

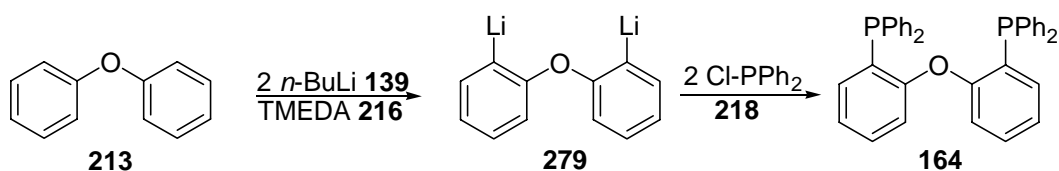
7.3. Synthese eines sulfonierten DPEphos-Derivats

DPEphos ist ein relativ neuer, zweizähniger Ligand, der von *van Leuwen* et al. entwickelt wurde.^{93a,b} Verwendung fand er bisher in der Rhodium-katalysierten Hydroformylierung von Olefinen^{93c} und der Palladium-katalysierten Aminierung.^{96,113} In letzterer zeigte sich, daß das Katalysatorsystem besonders bei der Kupplung von sterisch ungehinderten Anilinderivaten mit Bromarenen gute Ausbeuten liefert. Wenig effizient erweist es sich dagegen bei Kupplungen von N-Alkylanilinen und Alkylaminen, bei der viele Nebenprodukte entstehen.¹¹³ Verschiedene Komplexe dieses Phosphans mit Palladium(0) konnten durch Röntgenstrukturen charakterisiert werden.^{93b}

7.3.1. Synthese von DPEphos

Die Synthese des Liganden ist einfach und gelingt innerhalb von zwei Stufen ausgehend von Diphenylether **213** in einer "Eintopf"-Reaktionssequenz (Schema 87).^{93a}

Schema 87: Synthese von DPEphos



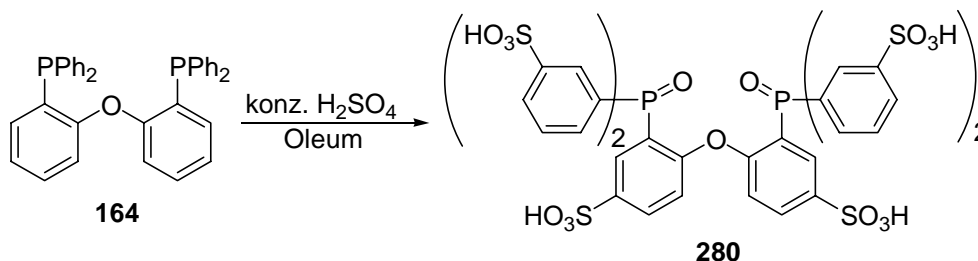
Diphenylether **213** wird dabei in THF gelöst und bei Raumtemperatur zu einer Mischung aus TMEDA **216** und *n*-BuLi **139** in Hexan getropft. Dabei findet eine doppelte *ortho*-Lithiierung statt. Die entstehende metallorganische Verbindung **279** wird anschließend mit Chlordiphenylphosphan **218** abgefangen und das Produkt in einem Aceton/Ethanol-Gemisch umkristallisiert.

7.3.2 Sulfonierung von DPEphos

Die ersten Sulfonierungen wurden mit Oleum in konz. Schwefelsäure durchgeführt (Schema 88). Aufgearbeitet wurde mittels Neutralisation mit Natriumhydroxid und Extraktion mit Ethanol. Die großen Mengen an entstehendem Natriumsulfat stellten bei der Aufarbeitung

das größte Problem dar, und die Extraktion mußte mehrfach wiederholt werden, bis der sulfonierte Ligand rein erhalten wurde.

Schema 88: Sulfonierung von DPEphos



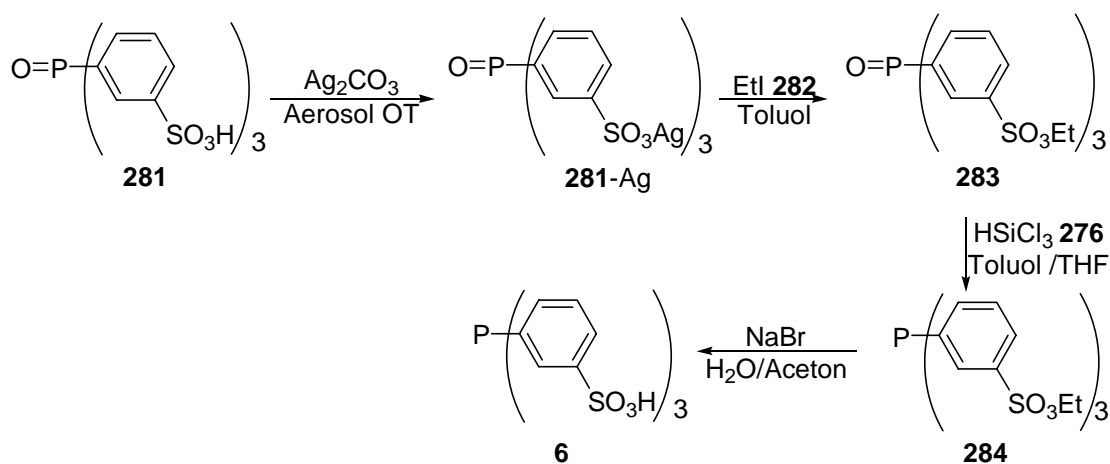
Es zeigte sich, daß die Phosphoratome nach der Aufarbeitung quantitativ oxidiert erhalten wurden.

Zur Synthese eines Liganden für die Aminierung mußte nun das Phosphoroxid **280** reduziert werden.

7.3.3 Versuche zur Reduktion des oxidierten Liganden

Die Reduktion von Phosphor in Gegenwart von Sulfonatgruppen ist problematisch und gelingt nur über den Umweg des Sulfonsäureesters. *Larpent* et al. beschrieben 1991 einen Weg, sulfoniertes Triphenylphosphanoxid **281** zu TPPTS **6** zu reduzieren (Schema 89).¹⁴³

Schema 89: Reduktion von oxidiertem TPPTS



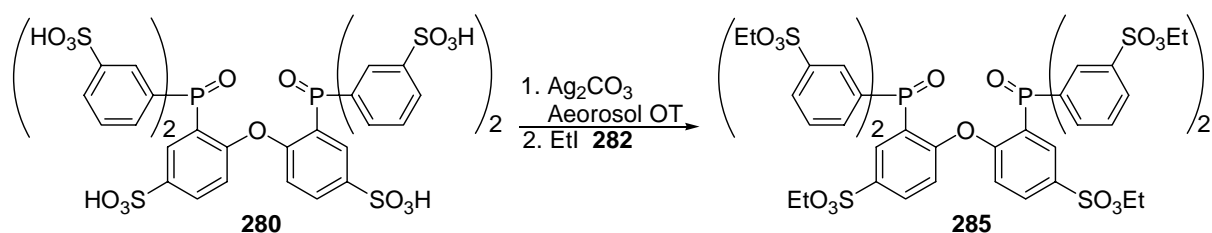
Der Ethylsulfonsäureester **283** wurde dabei aus dem Silbersalz der Sulfonsäure gewonnen. Ohne diese Aktivierung findet keine Reaktion statt. Eine andere Möglichkeit ist die

Aktivierung durch das Quecksilbersalz der Sulfonsäure.¹⁴⁴ Areosol OT ist ein Phasenvermittler, der dispergierend auf das in Wasser unlösliche Silbercarbonat wirkt.

Die Gesamtausbeute über die vier Stufen wurde mit 35 % angegeben.

Es wurde versucht den sulfonierten DPEphos-Liganden nach dem Syntheseweg von *Larpen* zu reduzieren. Die Veresterung gelang jedoch nur in sehr niedrigen Ausbeuten von 2 % über zwei Stufen (Schema 90).

Schema 90: Synthese des Ethylesters **285** nach *Larpen*

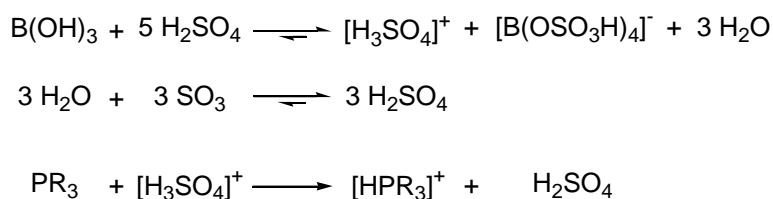


Aufgrund der geringen Ausbeute wurde versucht, den Ester auf andere Art zu erhalten.¹⁴⁵ Die Alternative, das Natriumsalz der Sulfonsäure mit Dimethylsulfat zu methylieren,¹⁴⁶ scheiterten jedoch. Ein Grund dafür könnte sein, daß überschüssiges Dimethylsulfat abdestilliert wurde und der Ligand sich bei der thermischen Belastung zersetzte.

7.3.4. Nicht-oxidierende Reaktionsbedingungen für die Sulfonierung von Phosphanliganden

1995 hatte *Herrmann* gezeigt, daß man bei Sulfonierungen von Phosphanliganden in superaziden Medien den Anteil an oxidiertem Produkt deutlich herabsetzen konnte.¹⁴⁶ *Herrmann* verwendete Borsäure, um die Oxidationsstärke des verwendeten Oleums zu verringern (Schema 91).

Schema 91: Darstellung eines superaziden Mediums für Sulfonierungsreaktionen



Die Anwendung der Methode von *Herrmann* auf DPEphos scheiterte jedoch. Außer dem oxidierten Produkt konnten im ^{31}P -NMR nur Spuren des nicht-oxidierten Liganden gefunden werden.

Während der Arbeiten auf diesem Liganden konnte *Jänsch* in seiner Arbeit in unserem Arbeitskreis zeigen, daß die Oxidation des Liganden nicht bei der Sulfonierung, sondern erst durch die bei der Aufarbeitung der Sulfonierungslösung auftretende Hitzeentwicklung geschieht.¹⁴⁷ Während der Sulfonierung (schon nach dem Lösen des Liganden in entgaster, konzentrierter Schwefelsäure) sind die Phosphoratome protoniert und damit *in situ* vor Oxidation geschützt. Die aus dieser Erkenntnis von *Jänsch* entwickelte Vorschrift zur Sulfonierung von Phosphanliganden unterscheidet sich in der Aufarbeitung von der von *Herrmann*. *Jänsch* ließ die Reaktionslösung auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ kaltes Natriumoxalat tropfen. Nachdem man das Gemisch kurz auf Raumtemperatur kommen ließ, kühlte man erneut auf $-78\text{ }^\circ\text{C}$ ab und gab langsam Wasser dazu. Nach dem Auftauen erfolgte das Abfiltrieren des Oxalats und die Extraktion der Sulfonsäure mittels Zugabe von Triisooctylamin (TIOA) **286** und Toluol aus der sauren Wasserphase. Dies geschah dann analog der Aufarbeitung von *Herrmann*.¹⁴⁸ In der Toluolphase befand sich dann der nicht oxidierte Ligand mit Spuren des oxidierten. Es konnte nun mit Boran geschützt werden und der geschützte Ligand durch Extraktion mit wäßriger Natronlauge vom Amin befreit werden. Dabei zeigte sich, daß bei schrittweiser Extraktion zuerst das Oxid und erst dann das erwünschte Produkt in die Wasserphase ging. Es konnte somit eine zusätzliche Reinigung des Produktes erfolgen. Der geschützte Ligand konnte nun gegebenenfalls kristallisiert werden.

Bei Anwendung dieser Synthesevorschrift zeigte sich schnell, daß DPEphos **164** temperaturempfindlicher reagiert als die von *Jänsch* untersuchten Liganden. Während *Jänsch* die Sulfonierung bei Temperaturen bis zu $60\text{ }^\circ\text{C}$ durchführte, zeigte die Erhöhung der Reaktionstemperatur auf nur $30\text{ }^\circ\text{C}$ bei DPEphos **164** schon einen deutlich erhöhten

Oxidanteil als bei der Reaktion bei Raumtemperatur. Bei 50 °C wurde der Ligand vollständig oxidiert.

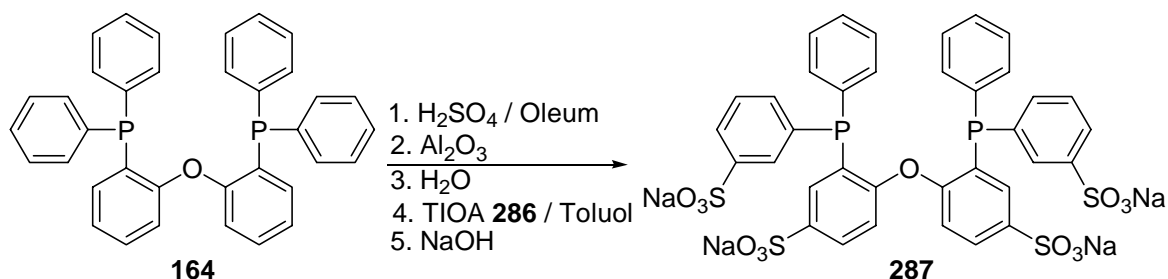
Auch bei der folgenden Aufarbeitung der bei Raumtemperatur umgesetzten, nicht oxidierten Sulfonsäure zeigte sich deren größere Temperaturempfindlichkeit. Es wurde nach der Zugabe zu Natriumoxalat nur das Oxid gefunden.

Statt Natriumoxalat wurde bei den nächsten Versuchen basisches Aluminiumoxid verwendet. Es zeigte sich, daß der Ligand dabei nicht oxidiert wurde (Schema 92). Die folgende Aufarbeitung gelang wie beschrieben, und man konnte das saubere, sulfonierte DPEphos-Derivat **287** in 30 % Ausbeute isolieren.

Es zeigte sich jedoch, daß sich **287** nicht Boran schützen ließ. Trotz großem Überschuß an Boran-Dimethylsulfidkomplex **239** gelang die Schätzung nach NMR-Untersuchungen nie vollständig, sondern es wurde weiterhin ein großer Anteil an nicht-geschütztem Phosphan beobachtet. Dieser Anteil erhöhte sich auch nach Behandlung mit Ultraschall oder Erwärmung. Statt dessen fiel der unlösliche Boran-Komplex des TIOA aus.

Die Aufarbeitung mußte also ohne Schützen des Phosphors geschehen. Auf diese Weise konnte das sulfonierte nicht-oxidierte DPEphos **287** synthetisiert werden.

Schema 92: Nicht-oxidierende Sulfonierung von DPEphos **164**



Anhand von NMR-Untersuchungen und vor allem mittels Massenspektroskopie konnte gezeigt werden, daß sich selektiv das vierfach sulfonierte Derivat gebildet hatte.

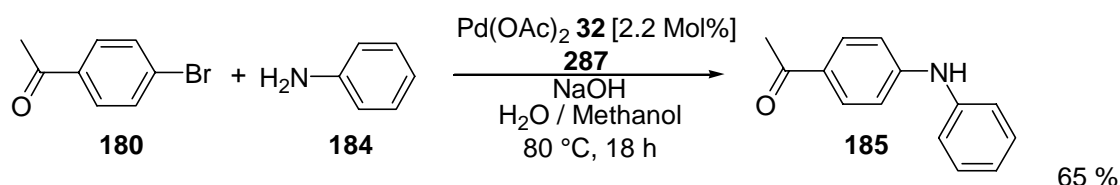
Die Ausbeute bei der Reaktion lag bei 30 %. Anzumerken ist weiterhin, daß die Sulfonierung nur in kleinem Maßstab (2 mL Reaktionslösung) gelang. Bei größeren Ansätzen ist anscheinend die Neutralisationswärme zu groß und es kam zur Oxidation des Liganden.

7.3.5. Aminierungsversuche mit dem neuen Ligandensystem **287**

Mit dem vierfach sulfonierten DPEphos **287** stand nun ein neuer, chelatisierender, wasserlöslicher Ligand für die Palladium-katalysierte Aminierung zur Verfügung.

Verwendet wurde Bromacetophenon **180** als Halogenaren und Anilin **184** als Amin, deren Kupplung im wässrigen System mit BINAS-6 **9** die besten Ausbeuten lieferte. Verwendet wurden 2.2 Mol% Palladiumacetat **32** mit einem großen Überschuß an Ligand **287** (verunreinigt mit einem Oxidanteil von 8%) in einem Wasser/Methanol-Gemisch im Verhältnis 5/3 (Schema 93).

Schema 93: Erste Aminierung mit **287** als Ligand



Die Reaktionsmischung wurde bei 80 °C gerührt und nach 4 h das erste Mal mittels DC untersucht. Es zeigte sich, daß sich Produkt **185** gebildet hatte, aber immer noch Edukt **180** in der Lösung vorhanden war. Die Reaktion wurde über Nacht fortgesetzt. Die Aufarbeitung wurde, wie schon in Kapitel 4.3 beschrieben, durchgeführt und lieferte nach Reinigung des Produktes **185** am Chromatotron 58 % Ausbeute. Zusätzliche 7 % Produkt **185** konnten gewonnen werden, das nach 12 h Ruhenlassen der Reaktion im Reaktionskolben auskristallisierte.

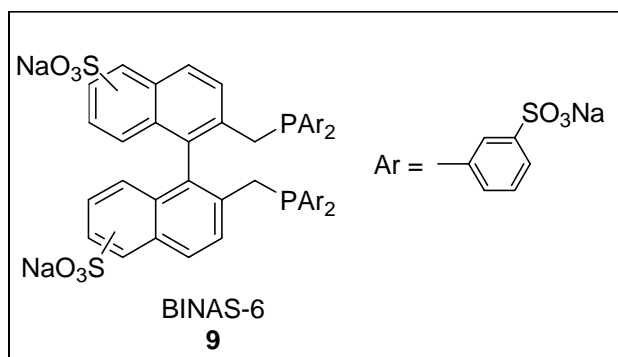
Optimierungsversuche stehen noch aus, aber schon der Erfolg der ersten Kupplung zeigt, daß mit dem sulfonierten DPEphos **287**, ein neuer, möglicherweise besserer Ligand als BINAS für die Aminierung synthetisiert wurde. Folgend müssen Versuche unternommen werden, die Reaktionsbedingungen zu optimieren, das Ligandensystem für eine Aminierung mehrfach anzuwenden und die Anwendungsbreite auf andere Edukte der Aminierung, oder für andere Heck-ähnliche Synthesen, zu vergrößern.

8. Zusammenfassung und Ausblick

Die Palladium-katalysierte Aminierung von Halogenarylen ist eine neue Katalysereaktion, die schon in vielen Bereichen Anwendung gefunden hat. Mit der Entwicklung eines Zweiphasenprotokolls, bei der der Katalysator in der wäßrigen Phase verbleibt und dadurch wiederverwendbar gemacht wird, kann die Reaktion auch industriell nutzbar gemacht werden. In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, wie der Anwendungsbereich der Palladium-katalysierten Aminierung in wäßrigen Zweiphasensystemen optimiert und weitergeführt wurde, so daß es gelang, den Katalysator zu recyceln. Auch die Synthese eines neuen wasserlöslichen Phosphanliganden und dessen Anwendung in der Palladium-katalysierten Aminierung wurde beschrieben.

Wüllner konnte 1997 in seiner Arbeit zeigen, daß ihm mit BINAS-6 **9** (Abb. 26) ein vielversprechender Ligand für die Katalyse zur Verfügung stand.

Abbildung 26: BINAS-6 **9**



Die Arbeiten mit **9** als Ligand wurden in dieser Arbeit fortgesetzt. Die Katalyse wurde optimiert, indem die Katalysatorkonzentration auf Werte bis unter 1 Mol% und das Verhältnis des teuren Liganden zum Palladium von 8 auf 5 ohne Ausbeuteverluste verringert wurde.

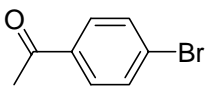
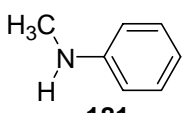
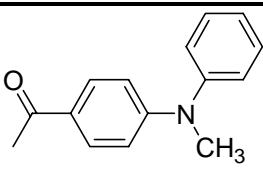
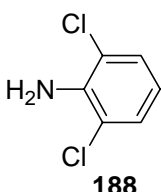
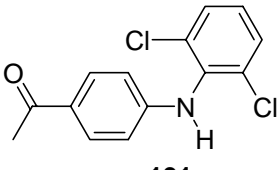
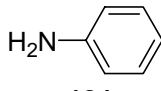
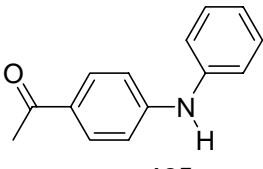
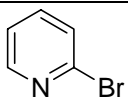
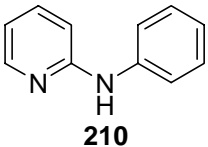
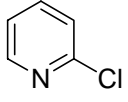
Eine Ausbeuteerhöhung konnte sogar noch erreicht werden, als anstatt der vorher eingestellten Reaktionszeit von 12 h die Reaktion nach 2 h abgebrochen wurde.

Durch die deutliche Verkürzung der Reaktionszeiten konnte die Stabilität des Katalysatorsystems soweit erhöht werden, daß es gelang den Katalysator zu recylen und ohne Ausbeuteverlust mehrfach in aufeinanderfolgenden Katalysen einzusetzen. Bis zu dreimal

konnte der Katalysator wiederverwendet werden, danach ging die Ausbeute aufgrund störender Versalzung zurück.

Eingeschränkt war die Katalyse auf elektronenarme Bromarele. Eine Übersicht über die synthetisierten Amine gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Synthesen von Arylaminen in einem wäßrigen Zweiphasensystem

Arylhalogenid	Amin	Produkt	Ausbeute
 180	 181	 182	88 %
	 188	 191	32 %
	 184	 185	91 %
 208		 210	45 %
 209			21 %

Die Tabelle zeigt auch die Synthese von N-Phenyl-2-pyridinamin **210**, bei der heteroaromatische Arylhalogenide gekuppelt wurden.

In dieser Arbeit wurde gezeigt, daß es nicht gelang, Aminosäuren, insbesondere das industriell interessante Diclofenac **186**, darzustellen. Gründe dafür sind, daß sich Carbonsäurederivate nicht kuppeln ließen, und daß funktionelle Gruppen, die sich in die Säurefunktion überführen lassen sollten, während der Reaktion verseift wurden.

Eine Strategie zur zweiphasigen Synthese von Aminosäuren ist möglicherweise die Katalyse in organischen Medien. Statt der Säure (bei der die Unlöslichkeit ihres Salzes in der

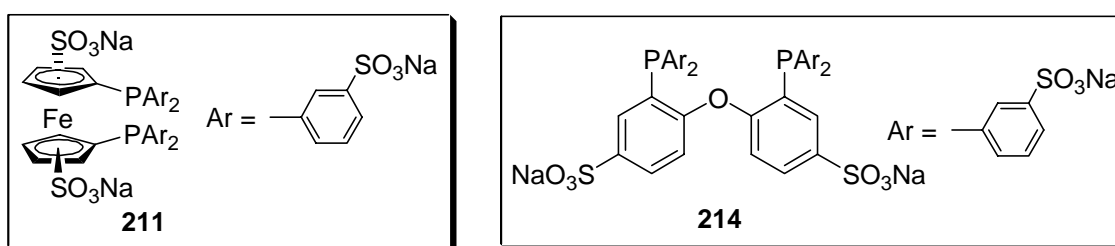
organischen Phase Probleme bereitet) könnte man den entsprechenden Ester als Edukt einsetzen. Die Verwendung einer sterisch gehinderten Base sollte die Verseifung verhindern. Die Aufarbeitung könnte dann mit wäßriger NaOH-Lösung geschehen, bei der der Ester verseift und dadurch in die Wasserphase gebracht wird.

Die Synthese neuer wasserlöslicher Liganden stand im Mittelpunkt des zweiten Teils der Arbeit. Da sich erwiesen hatte, daß BINAS-6 **9** als Ligand bei der Kupplung auf elektronenarme Halogenaryle beschränkt blieb, wurden Synthesestrategien entwickelt, neue Liganden zu synthetisieren, die die Anwendungsbreite der Reaktion auf neue Edukte ausweiten sollte.

Versuche, ein Derivat von Triphenylphosphan darzustellen, das tertiäre Aminofunktionen als hydrophile Gruppen trägt, scheiterten an der Reduktion des Phosphoroxides. Die Oxo-Gruppe wurde zuvor eingeführt, um den Phosphor vor der Methylierung zu schützen. Mögliche Auswege sind, den Phosphor bei der Methylierung der Stickstofffunktion auf andere Arten zu schützen, wie beispielsweise durch Komplexierung an ein Metall.¹³²

Generell sollten wasserlösliche Derivate von Liganden dargestellt werden, die schon in der einphasigen Synthese erfolgreich getestet wurden. Als Ziele wurden die wasserlöslichen Derivate der chelatisierenden Liganden DPPF und DPEphos (Abb. 27) ins Auge gefaßt.

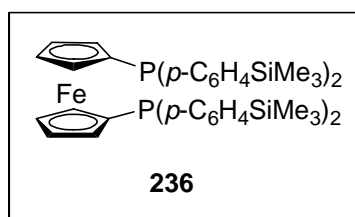
Abbildung 27: Sulfonierte Chelatphosphaliganden



Die Synthese eines sulfonierten Derivates des DPPFs **211** scheiterte an der Instabilität des Ferrocen Grundgerüsts unter den üblichen Sulfonierungsmethoden. Es gelang nicht, elektrophile Abfangreagenzien, die zu Sulfonsäuregruppen führen sollten, mit substituierten DPPF-Derivaten zur Reaktion zu bringen. Ein auf diesem Syntheseweg hergestelltes DPPF-

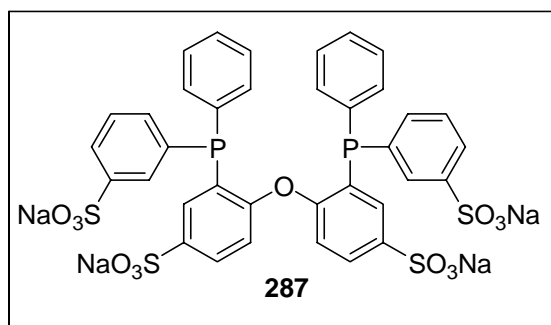
Derivat ist das vierfach silylierte DPPF **236** (Abb. 28). Mit ihm steht ein neuer Phosphanligand mit potentiell interessanten Eigenschaften in der homogenen Katalyse zur Verfügung. Die Verwendung dieses Liganden bei Palladium-katalysierten Kupplungen ist in Zukunft zu testen.

Abbildung 28: Silyliertes DPPF-Derivat



Durch Verwendung eines neu entwickelten Verfahrens zur Sulfonierung von Phosphanliganden ohne Oxidation am Stickstoff gelang es, das vierfach sulfonierte DPEphos **287** darzustellen (Abb. 29).

Abbildung.29: Sulfoniertes DPEphos-Derivat



Es wurde gezeigt, daß die Anwendung des Verfahrens auf chelatisierende Phosphanliganden übertragbar ist.

287 wurde in der Palladium-katalysierten Aminierung von Halogenarenen eingesetzt. Die Kupplung von Anilin **184** mit Bromacetophenon **180** konnte in 65 % Ausbeute durchgeführt werden. Die Ausbeuten können noch optimiert werden, und vor allem die Anwendung des Katalysatorsystems auf Ausgangsverbindungen, die sich nicht mit BINAS-6 **9** umsetzen ließen, ist zu testen.

Die Palladium-katalysierte Aminierung von Halogenarylen in wäßrigen Zweiphasensystemen wurde durch diese Arbeit weiterentwickelt. Mit der Optimierung der Reaktionsbedingungen

konnten Werte erreicht werden, die die Anwendung der Reaktion bei industriellen Synthesen attraktiv macht. Durch den Einsatz neuer Liganden, wie dem sulfonierten DPEphos **287**, kann die Anwendungsbreite der Reaktion auf andere Edukte ausgeweitet werden und in Zukunft zu einem alternativen Syntheseweg für die verschiedensten Arylamine führen.

9. Experimenteller Teil

9.1. Allgemeine Angaben

9.1.1. Meßgeräte für die NMR-Spektroskopie

^1H -NMR, ^{13}C -NMR und ^{31}P -NMR-Spektren wurden mit Geräten der Firma Bruker Physics, Karlsruhe aufgenommen. Verwendet wurden die Spektrometer Bruker ARX-200 MHz, Bruker AC-200 MHz, Bruker AMX-300 MHz, Bruker DRX-400 MHz sowie Bruker DRX 500 MHz. Die Verschiebungswerte δ sind in ppm, bezogen auf den Restprotonengehalt des Lösungsmittels als Standard, Kopplungskonstanten J in Hz angegeben. Alle Messungen wurden bei 298 K durchgeführt. Die Anzahl der Protonen in ^1H -NMR-Spektren wurde durch elektronische Integration ermittelt. Die Signalmultiplizitäten werden wie folgt abgekürzt:

s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, m = Multiplett.

9.1.2. Massenspektren

Die Massenspektren wurden in der massenspektroskopischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg angefertigt. Elektronenstoßionisationsspektren (EI) wurden an einem CH-7a-Gerät der Firma Varian MAT aufgenommen. Die Massenspektren der Salze wurden mittels Elektrospray-MS (HP 5889) aufgenommen. Als Ionenquelle wurde das ESI-Gerät der Firma Analytica of Branford verwendet.

9.1.3. CHN-Elementaranalysen

Die Bestimmung der Elementaranalysen wurde in der analytischen Abteilung des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg an einem CHN-Rapid-Elementaranalysegerät der Firma Heraeus durchgeführt.

9.1.4. Schmelzpunkte

Die angegebenen Schmelzpunkte wurden mit einer Apparatur nach Kofler der Firma Reichert-Jung, Wien bestimmt. Sie sind nicht korrigiert.

9.1.5. Chromatographie

Dünnschichtchromatographien wurden auf DC-Karten mit Fluoreszenzindikator 254 der Firma Riedel de Haen (Kieselgel 60 PF₂₅₄, Schichtdicke 0.2 mm) entwickelt. Die Detektion erfolgte mittels einer UV-Lampe (254 nm). Säulenchromatographien wurden mit Silicagel 60 (70-230 Mesh ASTM) der Firma Fluka durchgeführt. Bei Trennungen auf dem Chromatotron (Firma Harrison Research, USA) wurde gipshaltiges Kieselgel 60 PF₂₅₄ (Merck, Darmstadt) verwendet.

9.1.6. Lösungsmittel und Reagenzien

Tetrahydrofuran wurde über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, abdestilliert und in einer Umlaufdestille über Kalium gekocht.

Diethylether wurde über Kaliumhydroxid vorgetrocknet, abdestilliert und in einer Umlaufdestille über einer Kalium/Natrium-Legierung unter Rückfluß gekocht.

Pentan wurde in einer Umlaufdestille über Kalium/Natrium gekocht.

Hexan wurde in einer Umlaufdestille über Natriumdraht gekocht.

Für die Zweiphasenversuche verwendete Lösungsmittel wurden nicht getrocknet. Das *Wasser* wurde durch 12 stündiges Durchleiten von Argon im Ultraschallbad von Sauerstoff befreit.

Methanol wurde durch "freeze, pump, thaw" entgast, bzw. einer unter Argon stehenden Umlaufdestille entnommen.

Die in dieser Arbeit verwendete BINAS-6-Lösung ist eine Spende der Firma Celanese GmbH, Oberhausen. Das BINAS liegt in einer wäßrigen Lösung der Konzentration 0.139 mol/L vor.

Amine wurden über eine Vigreux-Kolonne unter Argon destilliert oder durch "freeze, pump, thaw" entgast.

Das *Argon* der Firma Messer-Griesheim wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Andere Reagenzien wurden, wenn nicht anders angegeben, von der Firma Aldrich käuflich erworben und ohne weitere Reinigung verwendet.

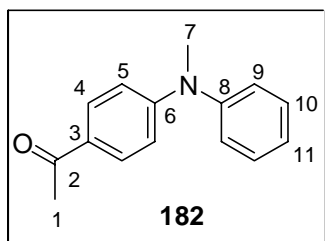
9.1.7. Apparaturen

Die verwendeten Glasgeräte wurden im Ölpumpenvakuum mehrfach ausgeheizt und mit Argon befüllt. Spritzen und Kanülen wurden vor Benutzung mit Argon gespült.

9.2. Versuchsdurchführungen

9.2.1. Versuche zu Kapitel 6

Darstellung von 1-(4-Methylanilinophenyl)-1-ethanon (**182**)



In einem ausgeheizten, mit Argon gefluteten Kolben wurden 2.00 mg Palladiumacetat **32** (0.01 mmol) eingewogen. Dazu gab man 6 mL Methanol und 0.5 mL der BINAS-6-Lösung **9** (0.07 mmol). Man ließ wenige min rühren und gab dann nacheinander 199 mg Bromacetophenon **180** (1.00 mmol), 150 mg N-Methylanilin **181** (1.40 mmol) und 0.20 mL einer 7 M wäßrigen Natriumhydroxidlösung dazu. Das Reaktionsgemisch wurde 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen der Lösung extrahierte man dreimal mit Diethylether. Die vereinigten Etherphasen wurden dann noch einmal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Der Ether wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert und der zurückbleibende Feststoff auf dem Chromatotron mit einem Fließmittelgemisch aus Petrolether 40-60 / Essigsäureethylester (Gradient PE → EE) gereinigt.

Ausbeute: 189 mg eines gelben Feststoffes (88 %)

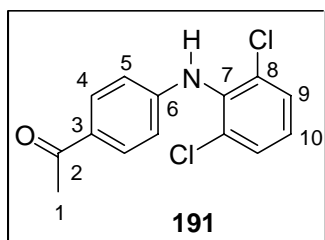
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): δ = 7.80 (2H; d; ³J = 9.1; H-4); 7.39 (2H; dd; ³J = 6.8, ³J = 7.3; H-10); 7.21 (1H; t; ³J = 6.9; H-11); 7.20 (2H; ³J = 8.5; H-9); 6.75 (2H; d; ³J = 9.1; H-5); 3.30 (3H; s; H-7); 2.49 (3H; s; H-1).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 196.1 (C-2); 152.5 (C-6); 147.1 (C-8); 130.2 (C-4); 129.9 (C-10); 127.3 (C-3); 126.1 (C-5); 125.6 (C-11); 113.6 (C-9); 40.2 (C-12); 26.0 (C-6).

MS (EI) m/z (%) = 225 (64, M⁺); 210 (84, M⁺-CH₃); 167 (13, 210-OCH₃); 77 (100, C₆H₅⁺).

Schmelzpunkt: 84 °C (Lit¹⁴⁹: 86-87.5 °C)

Darstellung von 1-[4-(2,6-Dichloranilino)phenyl]-1-ethanon (191)



10.0 mg Palladiumacetat **32** (0.05 mmol) wurden in einem ausgeheizten Kolben vorgelegt und mit 6 mL Methanol überschichtet. Dazu wurden 2 mL BINAS-Lösung **9** (0.28 mmol) gegeben und wenige min gerührt. Es folgte die Zugabe von 398 mg Bromacetophenon **180** (2.00 mmol), 454 mg 2,6-Dichloranilin **188** (2.80 mmol) und 0.4 mL NaOH-Lösung (2.80 mmol). Die Reaktionslösung wurde 72 h bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen der Lösung extrahierte man die Katalysatorlösung mit Essigsäureethylester und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Esters am Rotationsverdampfer wurde der zurückbleibende Feststoff säulenchromatographisch (Fließmittel: Petrolether 40-60 : Essigsäureethylester 10:1 → 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 178 mg eines weißen Festoffs (32 %).

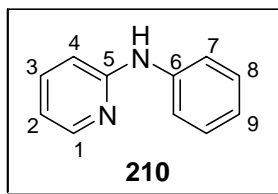
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.79 (2H; d; ³J = 8.7; H-5); 7.35 (2H; d; ³J = 7.4; H-4); 7.09 (1H; t; ³J = 7.1; H-10); 6.59 (2H; d; ³J = 8.7; H-9); 5.90 (1H; *S*_{breit}; N-H); 2.46 (3H; s; H-1).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 196.5 (C-2); 148.1 (C-6); 134.8 (C-8); 132.8 (C-7); 130.2 (C-3); 129.2 (C-4); 128.8 (C-9); 127.0 (C-10); 114.1 (C-5); 26.1 (C-1).

MS (EI) *m/z* (%) = 281 (17, M⁺+1); 280 (5, M⁺); 279 (40, M⁺-1); 264 (100, M⁺-CH₃); 201 (23, M⁺-2 Cl).

Schmelzpunkt: 140 °C

Darstellung von N-Phenyl-2-pyridinamin (210)



In einen ausgeheizten Kolben wurden 2.00 mg Palladiumacetat **32** (0.01 mmol) eingewogen und mit 1.5 mL Methanol, 6 mL Wasser und 0.5 mL BINAS-Lösung **9** (0.07 mmol) versetzt. Nach wenigen min rühren wurden 158 mg 2-Brompyridin **208** bzw. 113 mg 2-Chlorpyridin **209** (1.00 mmol) und 0.12 mL Anilin **184** (1.30 mmol) zu der Katalysatorlösung gegeben. Nach der Zugabe von 0.20 mL Natriumhydroxidlösung (7 M) rührte man das Gemisch für 6 h bei 80 °C. Beim Abkühlen fiel ein gelber Feststoff aus. Dieser wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Anschließend wurde er in Essigsäureethylester aufgenommen, über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel getrennt.

Ausbeute: 77 mg gelber Feststoff (45 %) ausgehend von Brompyridin bzw.

36 mg (21 %) ausgehend von Chlorpyridin.

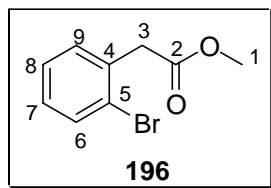
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 8.12 (1H; dd; ³J = 5.0; ⁴J = 1.5; H-1); 7.41 (1H; ddd; ³J = 8.5, ³J = 7.0, ⁴J = 1.5; H-3); 7.26-7.25 (4H; m; H-8, H-9); 6.99-6.97 (1H; tt; ³J = 8.5, ⁴J = 4.3; H-10); 6.83-6.80 (1H; dd; ³J = 8.5, ⁴J = 0.7; H-4); 6.68-6.64 (1H; ddd; ³J = 7.0, ³J = 5.0, ⁴J = 0.7; H-2).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 156.7 (C-5); 148.8 (C-1); 141.1 (C-7); 138.2 (C-3); 129.7 (C-9); 123.2 (C-10); 120.9 (C-8); 115.3 (C-2); 108.6 (C-4).

MS (EI) m/z (%) = 170 (55, M⁺); 169 (100, M⁺-H); 78 (4, C₅H₄N⁺); 77 (6, C₅H₅⁺).

Schmelzpunkt: 110 °C

Darstellung von *o*-Bromphenyllessigsäuremethylester (**196**)



645 mg Bromphenyllessigsäure **187** wurden in einem Becherglas in Methanol/Wasser (10:1) gelöst und bei Zimmertemperatur unter Schwenken mit frisch aus N-Methyl-N-nitrosoharnstoff hergestellter etherischer Diazomethanlösung versetzt, bis die gelbliche Färbung nicht mehr verschwand. Man ließ für 12 h das überschüssige Diazomethan entweichen und destillierte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck ab. Der Rückstand wurde in Diethylether aufgenommen und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocken über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man den Ester. Ausbeute: 632 mg schwach gelbes Öl (92 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.52 (1H; d; ³J = 7.8; H-6); 7.25-7.22 (2H; m; H-8,9); 9.09 (1H; m; H-7); 3.81 (2H; s; H-3); 3.67 (3H; s; H-1).

¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 170.7 (C-2); 134.1 (C-4); 132.7 (C-6); 131.4 (C-8); 136.8 (C-7); 127.5 (C-5); 124.9 (C-4); 52.0 (C-3); 41.4 (C-1).

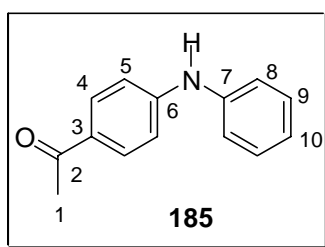
MS (EI) m/z (%) = 228 (1, M⁺); 171 (43, M⁺-CO₂Me); 149 (100, M⁺-Br); 90 (24, M⁺-Br,-CO₂Me); 59 (16, CO₂Me⁺).

Allgemeine Arbeitsvorschrift zur wiederholten Zweiphasenkatalyse (AAV):

In einen ausgeheizten und mit Argon gefluteten Kolben wird Palladiumacetat in Methanol vorgelegt. Dann werden sieben Äquivalente BINAS-Lösung dazugegeben. Nach wenigen min Rühren gibt man das Halogenaryl, das Amin und eine äquimolare Menge an Natriumhydroxid in einer 7 M wässrigen Lösung dazu. Man läßt 1-3 h bei 60-80 °C rühren. Nach dem Abkühlen gibt man zu der Katalysatorlösung Diethylether und durchmischt die Phasen. Man läßt die Lösung solange stehen, bis sich die Phasen getrennt haben. Die überstehende Etherphase wird mit einer Spritze abgezogen. Die Extraktion wird noch zweimal wiederholt. Die Etherphasen werden vereinigt, gegebenenfalls noch einmal mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird das Rohprodukt chromatographisch gereinigt. Zu der roten Katalysatorphase gibt man erneut Methanol und die Edukte für die nächste Reaktion. Zusätzlich wird erneut Natriumhydroxidlösung dazugegeben.

Darstellung von 4-Anilinophenylethanon (**185**) nach AAV:

Eingesetzt wurden 199 mg Bromacetophenon **180** (1.00 mmol), 0.12 mL Anilin **184** (1.30 mmol) und 1 Mol% Palladiumacetat. Die Ausbeute der ersten Umsetzung war 91 % eines schwach gelben Feststoffes. Für die Ausbeuten der nachfolgenden Reaktionen siehe Tabelle 4.



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.85 (2H; d; ³J = 8.7; H-4); 7.33 (2H; ψ t; ³J = 8.2; H-9); 7.17 (2H; d; ³J = 7.6; H-8); 7.07 (1H; ψ t; ³J = 7.3; H-10); 6.97 (2H; d; ³J = 8.7; H-5); 6.08 (1H; _{Sbreit}; N-H); 2.51 (3H; s; H-1).

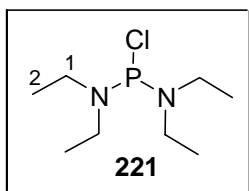
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃) : δ = 196.4 (C-2); 148.3 (C-7); 140.5 (C-3); 130.5 (C-4); 129.5 (C-6); 129.2 (C-9); 123.3 (C-5); 120.6 (C-10); 114.3 (C-8); 26.1 (C-1).

MS (EI) m/z (%) = 211 (88, M^{+}); 196 (100, $M^{+}-CH_3$); 167 (26, $M^{+}-C_2H_4O$) 77 (8, $C_5H_5^{+}$).

Schmelzpunkt: 113 °C (Lit¹⁵⁰: 112.5 °C)

9.2.2. Versuche zu Kapitel 7.1.

Synthese von Bis-(diethylamino)-chlorphosphan (**221**)



In einen Dreihalskolben mit Septum, Gasanschluß und Tropftrichter wurden 23 mL Phosphortrichlorid **219** (0.27 mol) in 150 mL Diethylether vorgelegt. Bei 0 °C wurden 54 mL Diethylamin **220** (1.10 mol) innerhalb von 2 h zugetropft. Das sich bildende Diethylammoniumchlorid wurde mit Hilfe einer Umkehrfritte unter Schutzgas abfiltriert. Das Filtrat wurde unter Argon am Rotationsverdampfer eingeeengt. Das zurückbleibende farblose Öl destillierte man bei 44 °C im Ölpumpenvakuum.

Ausbeute: 24.6 g farbloses Öl (45 %)

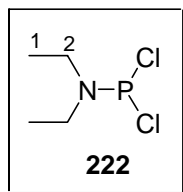
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 3.10 (8H; dq $^2J_{\text{HP}}$ = 14.0, 3J = 7.2; H-1); 1.10 (12H; t; 3J = 7.2; H-2).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 42.1 (d, $^2J_{\text{C-P}}$ = 22.7; C-1); 14.5 (d; 2J = 4.8; C-2).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) : δ = 161.8

MS (EI) m/z (%) = 210 (24, M^{+}); 175 (36, M^{+} -Cl); 140 (57, M^{+} -NEt₂); 138 (100, M^{+} -NEt₂), 104 (66, M^{+} -Cl,-NEt₂); 74 (62, 104-Et).

Synthese von Diethylaminodichlorphosphan (**222**)



In einem Stickstoffkolben wurden 35.2 mL Diethylamin **220** (0.34 mol) in 120 mL Diethylether vorgelegt und auf 0 °C gekühlt. Mit einer Spritze wurden innerhalb von 30 Minuten 17.5 mL Phosphortrichlorid **219** (0.20 mol) zugetropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur, wurde der Niederschlag mit einer Umkehrfritte unter Schutzgas abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingengt. Das Rohprodukt wurde im Ölpumpenvakuum bei einem Siedepunkt von 43 °C destilliert.

Ausbeute: 22.7 g farbloses Öl (66 %)

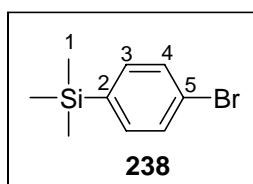
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 3.28 (4H; dq; $^2J_{\text{HP}}$ = 14.0, 3J = 7.0; H-1); 1.12 (6H; t; 3J = 7; H-2).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 42.3 (C-1); 41.8 (C1'); 14.5 (C-2).

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃) : δ = 161.8

MS (EI) m/z (%) = 210 (24, M⁺); 175 (36, M⁺-Cl); 140 (57, M⁺-NEt₂); 138 (100, M⁺-NEt₂), 104 (66, M⁺-Cl,-NEt₂); 74 (62, 104-Et).

Darstellung von Trimethyl(4-bromphenyl)silan (**238**)



Eine Lösung von 35.3 g *p*-Dibrombenzol **237** (150 mmol) in 350 mL Diethylether wurde auf -50 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden unter Rühren 94 mL einer *n*-Butyllithiumlösung **139** (1.6 M in Hexan, 150 mmol) innerhalb von 30 min zugetropft. Man rührte für weitere 40 Minuten und gab dann innerhalb von 20 min 19 mL Chlortrimethylsilan **149** (150 mmol) dazu. Die Reaktionslösung ließ man bei RT 12 h rühren, hydrolysierte dann mit Wasser und wusch die Etherlösung weiter mit Wasser, bis der entstandene weiße Niederschlag in der Wasserphase gelöst war. Die Etherphase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck eingengt. Das hellgelbe Rohprodukt wurde im Ölpumpenvakuum bei 49 °C destilliert.

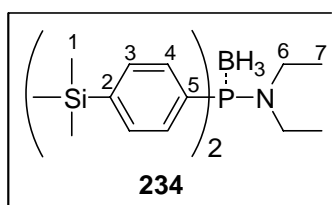
Ausbeute: 31.6 g eines farblosen Öls (92 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.52 (2H; dt, ³J = 8.2, ³J = 1.8; H-4); 7.40 (2H; dt, ³J = 10.8, ³J = 2.0; H-3); 0.32 (9H; s; H-1).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 141.5 (C-2); 137.3 (C-3); 133.3 (C-4); 126.0 (C-5); 1.20 (C-1).

MS (EI) *m/z* (%) = 210 (24, M⁺); 175 (36, M⁺-Cl); 140 (57, M⁺-NEt₂); 138 (100, M⁺-NEt₂), 104 (66, M⁺-Cl,-NEt₂); 74 (62, 104-Et).

Darstellung von Diethylamino-bis-(4-trimethylsilylphenyl)-phosphan-Boran-Komplex (**234**•BH₃)



In einem Dreihalskolben mit Tropftrichter und Rückflußkühler wurden 0.75 g Magnesiumspäne (31.0 mmol) in 10 mL Diethylether vorgelegt. Dazu wurde mittels des Tropftrichters langsam eine Lösung von 6.87 g Trimethyl(4-bromphenyl)silan **238** (30.0 mmol) in 20.0 mL Diethylether zugetropft, so daß die Lösung immer leicht siedete.

Anschließend wurde die Lösung unter Rückfluß gekocht, bis sich das Magnesium vollständig aufgelöst hatte. Die frische Grignardlösung wurde nach dem Abkühlen innerhalb von 45 min tropfenweise zu einer auf 0 °C abgekühlten Lösung von 2.00 mL Diethylaminodichlorphosphan **222** (14 mmol) in 20 mL Diethylether gegeben. Die gelbe Lösung ließ man 1 h rühren und gab dann 15.0 mL Dimethylsulfid-Boran-Komplex-Lösung **239** (1M, 15.0 mmol) innerhalb von 15 min dazu. Nach 72 h Rühren bei RT wurden erneut 50 mL Diethylether zur Lösung gegeben und mit gesättigter Ammoniumchloridlösung hydrolysiert. Die Phasen wurden getrennt und die Etherphase trocknete man über Magnesiumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Ethers am Rotationsverdampfer wurde das Rohprodukt säulenchromatographisch gereinigt (Laufmittel: Petrolether 40-60 / Essigsäure-ethylester 20/1).

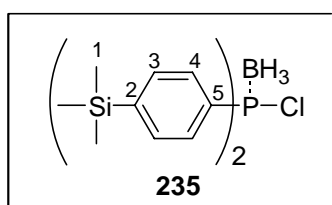
Ausbeute: 3.12 g eines weißen Feststoffes (54 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.54 (8H; m; H-3, H-4); 3.10 (4H; dq; ³J = 10.0, J = 7, H-6); 1.50-0.30 (3H; m; BH₃); 0.83 (6H; t; J = 7; H-7); 0.21 (18H; s; H-1).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 143.9 (C-2); 133.1 (d; ²J_{CP} = 9.6; C-5); 131.0 (d; ³J_{CP} = 9.6; C-3); 120.3 (C-2); 40.9 (d; ²J_{CP} = 3.1; C-6); 13.7 (C-7); -1.5 (C-1).

MS (EI) m/z (%) = 401 (85, M⁺-BH₃); 329 (45, M⁺-BH₃,-NEt₂); 73 (100, Me₃Si⁺).

Darstellung von Bis(4-trimethylsilylphenyl)phosphanchlorid-Boran-Komplex (**235**)



3.12 g Diethylamino-bis-(4-trimethylsilylphenyl)-phosphan-Boran-Komplex **234** (7.50 mmol) wurden in 20 mL Diethylether vorgelegt. Für 1 h leitete man Chlorwasserstoffgas, das zuvor zur Trocknung durch konz. Schwefelsäure geleitet wurde, in die Lösung bei 0 °C ein. Das sich bildende Diethylammoniumchlorid wurde mittels einer Umkehrfritte abfiltriert und das Filtrat

am Rotationsverdampfer unter Schutzgas eingengt. Ohne weitere Aufarbeitung wurde das Produkt für die nächste Stufe verwendet.

Ausbeute: 2.06 g eines gelblich, amorphen Feststoffs (98%).

^1H -NMR (200 MHz, CDCl_3) : δ = 7.55-7.88 (8H; m; H-3, H-4); 0.32 (18H; s; H-1).

^{13}C -NMR (50 MHz, CDCl_3) : δ = 148.0 (d; J_{CP} = 2.1; C-2); 135.1 (d; J_{CP} = 10.3; C-3); 132.0 (d; J_{CP} = 11.9; C-4); 121.3 (C-5); -1.4 (C-1).

^{31}P -NMR (81 MHz, CDCl_3) : δ = 94.7

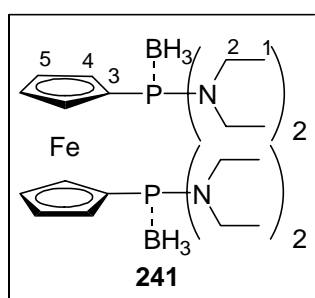
MS (EI) m/z (%) = 366 (26)/364 (53, $\text{M}^+ \cdot \text{BH}_3$); 351 (25)/349 (53, $\text{M}^+ \cdot \text{BH}_3 \cdot \text{CH}_3$); 330 (22, $\text{M}^+ \cdot \text{BH}_3 \cdot \text{Cl}$); 315 (16, 330- CH_3); 167 (24, $\text{P-C}_6\text{H}_4\text{SiMe}_2^+$); 73 (100, Me_3Si^+).

Elementaranalyse: $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{BClPSi}_2$

berechnet: C: 57.14 % H: 7.67 %

gefunden: C: 57.07 % H: 7.52 %

Darstellung von **1**, **1'**-Bis(bis(diethylamino)phosphino)ferrocen-Diboran-Komplex (**241**)



Zu einer Lösung von 1.86 g Ferrocen **215** (10.0 mmol) in 100 mL Hexan gab man bei RT 13.0 mL einer 2 M *n*-BuLi-Lösung **139** (26.0 mmol). Danach wurden 4.00 mL TMEDA **216** (3.12 g, 27.0 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung 2 h unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen der Lösung auf RT tropfte man langsam eine Lösung von 4.80 g Bis-(diethylamino)-chlorphosphan (23.0 mmol) in 8.00 mL Diethylether zu. Man rührte über

Nacht, gab dann 50 mL einer Boran-Dimethylsulfid-Komplex-Lösung **239** (1 M, 50 mmol) dazu und rührte noch einmal 2 h bei RT. Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Am Rotationsverdampfer wurde die Reaktionslösung bei vermindertem Druck eingeeengt. Durch Zugabe von Petrolether fällte man noch vorhandenen TMEDA-Boran-Komplex aus. Dieser wurde abfiltriert und das Filtrat am Rotationsverdampfer vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung des Rohproduktes erfolgte mittels einer säulenchromatographischen Trennung (Eluent: Petrolether/Essigsäureethylester : 25/1).

Ausbeute: 4.50 g eines orangen Öls, daß nach einigen Tagen auskristallisiert (80 %).

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 4.59 (4H; d; J = 1.5; H-4); 4.39 (4H; d; J = 1.8, H-5); 2.96 (16H; m; H-2); 0.6-1.7 (6H; m; -BH₃); 0.96 (24H; t; ³J = 7.0; H-1).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 76.7 (d; ¹J_{CP} = 58.0; C-4); 73.0 (d; ³J_{CP} = 6.4; C-6); 72.9 (d; ²J_{CP} = 18.1; C-5); 39.7 (d; ¹J_{CP} = 3.0; C-2); 13.8 (d; ²J_{CP} = 1.4; C-1).

³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃) : δ = 91.7

MS (EI) m/z (%) = 563 (23) / 562 (10, M⁺); 477 (23, M⁺-2BH₃, - 2 Et); 464 (5; M⁺-2BH₃, - NEt₂); 391 (9; M⁺-2NEt₂); 374 (100; M⁺-BH₃, - P(NEt₂)₂); 320 (15); 247 (6); 176 (7; P(NEt₂)₂).

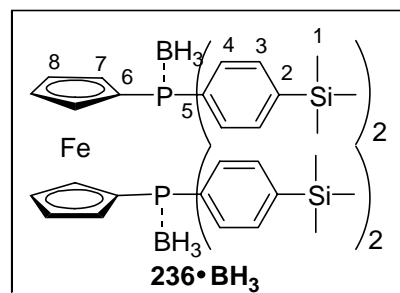
Schmelzpunkt: 57 °C

Elementaranalyse: C₂₆H₅₄B₂FeN₄P₂

berechnet: C: 55.55 % H: 9.68 % N: 9.97 %

gefunden: C: 55.56 % H: 9.45 % N: 10.08 %

Darstellung von 1,1'-Bis-(4-trimethylsilylphenyl)-phosphino)-ferrocen-Diborarn-Komplex (236•BH₃)



A) aus Ferrocen (215) und Bis(4-trimethylsilylphenyl)phosphanchlorid-Boran-Komplex (235)

112 mg Ferrocen **215** (0.60 mmol) wurden in 5 mL Hexan gelöst und bei Raumtemperatur folgte die schnelle Zugabe von 0.88 mL *n*-BuLi **139** (1.6 M in Hexan, 1.4 mmol) und anschließend die von 0.2 mL TMEDA **216** (1.24 mmol). Man ließ 3 h bei 60 °C rühren. Zu der abgekühlten roten Suspension wurden 2 mL THF gegeben. Die Lösung wurde auf -40 °C abgekühlt und das Chlorphosphan **235**, gelöst in 5 mL THF, zugetropft. Bei RT ließ man 4 h rühren. Man kühlte wieder auf 0 °C ab und gab 0.80 mL eines Boran-Dimethylsulfid-Komplexes **239** in THF (1 M, 8.00 mmol) dazu. Nach 20 h Rühren bei RT filtrierte man den ausgefallenen Boran-TMEDA-Komplex ab, wusch das Filtrat mit Ammoniumchlorid- und Natriumchloridlösung und trocknete über Magnesiumsulfat. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels erfolgte eine säulenchromatographische Reinigung (Eluent: PE 40-60 → PE/Essigsäureethylester 6/1).

Ausbeute: 161 mg gelb-braune Kristalle (31 %).

B) aus 1, 1'Bis(bis(diethylamino)phosphino)ferrocen-Diboran-Komplex (241) und Trimethyl(4-bromphenyl)silan (238)

1.00 g **241** (1.78 mmol) wurden in 15 mL Diethylether gelöst. Bei RT leitete man 2 h Chlorwasserstoff durch die Lösung. Der ausfallende Feststoff wurde mit einer Umkehrfritte unter Schutzgas abfiltriert und das Lösungsmittel sowie überschüssiger Chlorwasserstoff am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert. Nach der Aufnahme in Diethylether wird die Lösung zu einer auf 0 °C gekühlten Grignard-Lösung, hergestellt aus 2.06 g **238** (9.80 mmol) und 219 mg Magnesium (9.00 mmol), getropft. Man ließ auf RT

kommen und rührte 2 h. Dann wurde die Reaktionsmischung erneut auf 0 °C abgekühlt und man gab 4 mL einer Dimethylsulfid-Boran-Komplex-Lösung **239** (2M, 8 mmol) dazu. Nach 12 h Rühren wurde die Reaktion durch Zugabe von Eis hydrolisiert und man extrahierte mit Essigsäureethylester. Trocken über Magnesiumsulfat und Abdestillieren der Lösungsmittel am Rotationsverdampfer lieferte das Rohprodukt, welches säulenchromatographisch gereinigt wurde (Eluent: PE 40/60).

Ausbeute: 367 mg (21 %).

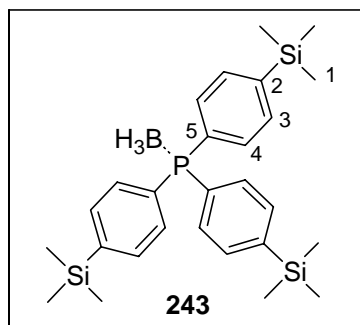
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.29-7.59 (16H; m; H-3, H-4); 4.37 (4H; s; H-6); 4.20 (4H; s; H-7); 0.18 (36H; s; H-1).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 144.37 (C-2); 133.26 (d; J_{CP} = 10.0; C-3); 131.53 (d; J_{CP} = 9.0; C-4); 130.34 (C-5); 77.02 (d; $^1J_{CP}$ = 29; C-6); 74.49 (d; $^3J_{CP}$ = 7.5; C-8); 74.03(d; $^2J_{CP}$ = 9.5; C7); -1.34 (C-1).

³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃) : δ = 16.2

MS (EI) m/z (%) = 841 (100; M⁺-BH₃); 692 (6; M⁺-BH₃, -C₆H₄-TMS); 421 (10; M²⁺-BH₃); 73 (TMS⁺).

Darstellung von Tris-(trimethylsilylphenyl)-phosphan-Boran-Komplex (**243**)



In einen Dreihalskolben mit Rückflußkühler und Tropftrichter wurden 250 mg Magnesiumspäne (10.0 mmol) in 5 mL Diethylether vorgelegt. Dazu tropfte man langsam eine Lösung von 2.29 g Trimethyl(4-bromphenyl)silan **238** (10.0 mmol) in 15 mL

Diethylether. Zum Starten der Reaktion verwendete man 1,2-Dibromethan. Nach 2 h Rühren bei RT überführte man die entstandene hellgelbe Reaktionsmischung zu einer auf 0 °C gekühlten Lösung von 408 mg Phosphortrichlorid **219** (3.00 mmol) in 10 mL Diethylether. Ein weißer Feststoff fiel aus. Man ließ eine halbe Stunde bei RT rühren, kühlte dann erneut in einem Eisbad und gab 5 mL einer Dimethylsulfid-Boran-Komplex-Lösung **239** (2 M, 10.0 mmol) dazu. Man rührte für 72 h bei RT. Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck blieb ein weißer, pulveriger Feststoff zurück, der in einem Petrolether 40-60/Essigsäureethylester-Gemisch umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 553 mg eines weißen Feststoffs (12 %).

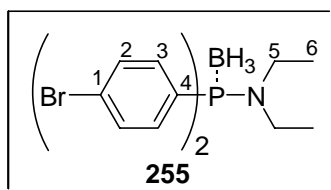
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.55-7.64 (12H; m; H-3, H-4); 0.55-2.1 (3H; m; -BH₃); 0.29 (27H; s; H-1).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 145.8 (d; ⁴J_{CP} = 2.5; C-2); 133.3 (d; ²J_{CP} = 11.5; C-); 131.1 (d; ³J_{CP} = 9.5; C-3); 131.7 (d; ¹J_{CP} = 104; -1.40 (C-1).

³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃) : δ = 23.1

MS (EI) m/z (%) = 491 (4; M⁺); 479 (100; M⁺-BH₃); 464 (21; M⁺-BH₃, - CH₃); 329 (17; M⁺ - BH₃, - C₆H₄SiMe₃); 73 (84; TMS⁺).

Darstellung von Diethylamino-bis(4-bromphenyl)phosphan-Boran-Komplex (**255**)



4.72 g *p*-Dibrombenzol **237** (20.0 mmol) wurden in 200 mL Diethylether gelöst und bei RT mit 12.6 mL *n*-Butyllithiumlösung **139** (1.6 M in Hexan, 20.2 mmol) versetzt. Man ließ 1 h rühren und kühlte die Reaktionslösung in einem Eisbad auf 0 °C ab. Es folgte die Zugabe von 1.73 g Diethylammoniumphosphordichlorid (10.0 mmol). Innerhalb von 2 h ließ man auf RT kommen, kühlte dann wieder auf 0 °C ab und gab 10 mL Dimethylsulfid-Boran-Komplex-Lösung (2 M, 20.0 mmol) dazu. Man ließ über Nacht rühren. Die Lösung wurde auf Eiswasser gegossen und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase trocknete man über Magnesiumsulfat. Nach dem Abfiltrieren und Abdestillieren des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck erhielt man einen weißen Feststoff, der säulenchromatographisch gereinigt wurde (Eluent: Petrolether 40-60/Essigsäureethylester 40/1).

Ausbeute: 3.33 g eines kristallinen Feststoffs (78 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.51 (4H; dd; ³J = 8.3, ⁴J_{HP} = 2.1; H-2); 7.37 (4H; ψt; ³J, ³J_{HP} = 8.3; H-3); 3.08 (4H; dq; ³J_{HP} = 7.0, ³J = 10.8; H-5); 0.89 (6H; t; ³J = 7.0; H-6); 0.3-1.6 (3H; m; -BH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 136.2 (d; ²J_{CP} = 11.0; C-3); 134.2 (d; ³J_{CP} = 11.0; C-2); 133.3 (d; ¹J_{CP} = 64.0; C-4); 128.8 (d; ⁴J_{CP} = 2.5; C-1); 43.7 (d; ²J_{CP} = 3.5; C-5); 16.5 (d; ³J_{CP} = 1.5; C-6).

³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃) : δ = 68.4

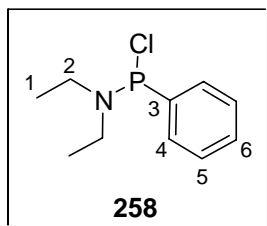
MS (EI) m/z (%) = 428 (5, M⁺); 415 (100, M⁺-BH₃); 400 (12, M⁺-BH₃, -CH₃); 343 (64, M⁺-BH₃, -NEt₂);

Schmelzpunkt: 133 °C

Elementaranalyse: C₁₆H₂₁BNP

berechnet:	C: 44.80 %	H: 4.93 %	N: 3.72 %
gefunden:	C: 44.82 %	H: 5.10 %	N: 3.23 %

Darstellung von Diethylammonium-phenyl-phosphanchlorid (**258**)



5.20 g Dichlorphenylphosphan **257** (29.0 mmol) wurden in 55 mL Diethylether vorgelegt und auf 0 °C abgekühlt. Dazu gab man tropfenweise 6.06 mL Diethylamin **220** (58.0 mmol). Man ließ 16 h bei RT rühren und filtrierte dann das entstandene Diethylammoniumchlorid mittels einer Umkehrfritte ab. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert und das Produkt im Ölpumpenvakuum bei 160 °C destilliert.

Ausbeute: 3.60 g eines farblosen Öls (58 %).

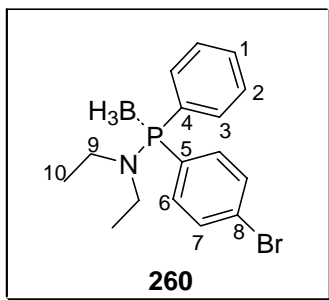
¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.59-7.26 (5H; m; H-6, 5, 6); 2.97 (4H; q; ³J = 7.2; H-2); 0.95 (6H; t; ³J = 7.2; H-1).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 131.3 (C-3); 130.9 (C-4); 130.1 (C-6); 128.8 (C-5); 44.2 (C-2); 14.5 (C-1).

³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃) : δ = 143.5

MS (EI) m/z (%) = 215 (54, M⁺); 200 (45, M⁺-CH₃); 180 (63, M⁺-Cl); 143 (100, M⁺-NEt₂); 109 (42, M⁺ - NEt₂ - Cl).

Darstellung von 4-Bromphenyl-phenyl-phosphordiethylamid (260)



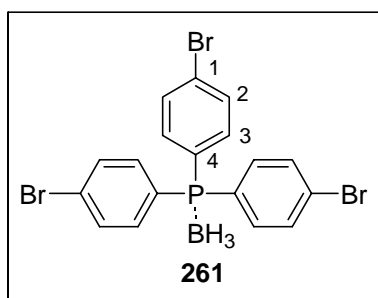
Eine Lösung aus 1.97 g *p*-Dibrombenzol **237** (8.35 mmol) in 50 mL Diethylether wurde auf -50 °C abgekühlt. Man tropfte langsam 5.8 mL einer *n*-BuLi-Lösung **139** (1.6 M in Hexan, 9.07 mmol) dazu. Man ließ auf RT kommen und rührte 1 h. Dann kühlte man wieder auf -50 °C ab und gab 1.95 g Diethylammonium-phenyl-phosphanchlorid **258** (9.07 mmol) dazu. Nach 16 h Rühren bei RT trennte man den ausgefallenen Feststoff mittels einer Umkehrfritte ab und engte das Filtrat am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck ein. Zu dem erhaltenen Produkt gab man 7 mL Dimethylsulfid-Boran-Komplex-Lösung **239** (2 M, 14.0 mmol). Nach 1 h Rühren bei RT hydrolysierte man die Reaktion mit Wasser, extrahierte zweimal mit Essigsäureethylester und trocknete die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat. Die Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck abdestilliert und das Produkt säulenchromatographisch (Eluent: PE/EE 6:1) gereinigt. Ausbeute: 2.48 g eines weißen Feststoffs (85 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.35-7.53 (9H; m; H-1,2,3,6,7); 3.09 (4H; q; ³J = 7.3; H-9); 0.88 (6H; t; ³J = 7.3; H-10).

³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃) : δ = 68.5

MS (EI) *m/z* (%) = 348 (3, M⁺); 335 (100, M⁺-BH₃); 282 (12); 263 (45); 180 (32, M⁺-C₆H₄Br); 166 (56); 109 (33).

Darstellung von Tris-(*p*-bromphenyl)-phosphan-Boran-Komplex (261)



Eine Lösung von 4.18 g *p*-Dibrombenzol **237** (18.0 mmol), gelöst in 60 mL Diethylether, wurde auf -50 °C gekühlt. Dazu gab man in der Kälte 11.3 mL einer *n*-BuLi-Lösung **139** (1.6 M in Hexan, 18.03 mmol). Man ließ auf RT kommen, kühlte wieder auf -50 °C und gab 0.53 mL Phosphortrichlorid **219** (6.01 mmol) tropfenweise zu. Nach 12 h Rühren bei RT wurden 4.50 mL Boran-Dimethylsulfid-Komplex-Lösung **239** (2 M, 9.00 mmol) dazugegeben. Man ließ 1 h bei RT rühren und hydrolysierte dann mit Wasser. Die wäßrige Phase wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Nach Vereinigung der organischen Phasen trocknete man über Magnesiumsulfat und destillierte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer unter vermindertem Druck ab. Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch (Eluent: PE/EE: 6:1) gereinigt.

Ausbeute: 1.60 g eines weißen Feststoffs (52 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.51 (6H; dd; ³J = 8.5, ⁴J_{HP} = 2.0; H-2); 7.32 (6H; dd; ³J_{HP} = 10.5, ³J = 8.5; H-3); 2.2-0.2 (3H; m; BH₃).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 134.4 (d; J_{CP} = 10.2; C-2); 132.3 (d; J_{CP} = 10.7; C-3); 127.2 (d; ¹J_{CP} = 57.8; C-4); 127.0 (d; ⁴J_{CP} = 2.9; C-1).

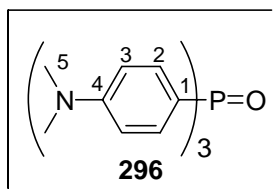
³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃) : δ = 21.5

MS (EI) m/z (%) = 498 (59, M⁺-BH₃); 343 (22, M⁺-BH₃,-C₆H₄Br) 183 (100,); 107 (53).

Schmelzpunkt: 165 °C

9.2.3. Versuche zu Kapitel 7.2.

Darstellung von Tris-(4-dimethylaminophenyl)-phosphanoxid (**269**)



In einen Kolben mit Rückflußkühler gab man 177 mL frisch destilliertes N,N-Dimethylanilin **267** (1.40 mmol) und 32 mL Phosphortrichlorid **219** (0.40 mmol) zu 100 mL Pyridin. Man rührte die Lösung für 5 h bei 130 °C. Nach dem Abkühlen wusch man den entstehenden grüngelben Feststoff mit verdünnter Salzsäure. Zurück blieb ein gelblicher Feststoff. 1.00 g dieses Feststoffes wurde in 40 mL Toluol aufgenommen und mit 0.3 ml Brom (5.85 mmol) versetzt. Man ließ 1 h rühren, zog dann Toluol und überschüssiges Brom ab und gab 40 mL Aceton dazu. Bei Zugabe von Wasser fiel ein weißer Feststoff aus, der säulenchromatographisch gereinigt wurde (Eluent: PE 40-60 → PE / Essigsäureethylester : 10/1).

Ausbeute 0.90 g eines weißen Feststoffes.

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 7.58 (6H; dd; ³J_{HP} = 11.2, ³J = 8.9; H-2); 7.01 (6H; dd; ³J = 8.9, ⁴J_{HP} = 2.1; H-3); 3.07 (18H; s; H-5).

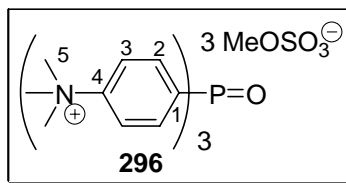
¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 152.2 (C-4); 133.4 (d; ²J_{CP} = 11.0; C-2); 119.3 (d; ¹J_{CP} = 114.0; C-1); 111.6 (d; ⁴J_{CP} = 12.5; C-3); 40.3 (C-5).

³¹P-NMR (81 MHz, CDCl₃) : δ = 32.9

MS (EI) m/z (%) = 407 (100, M⁺); 287 (12, M⁺-C₆H₅NMe₂); 271 (34, P(C₆H₄NMe₂)⁺); 1).

Schmelzpunkt: 273 °C

Darstellung von Tris-(4-trimethylammoniumphenyl)-phosphanoxidtrimethylsulfat



500 mg Tris-(4-dimethylaminophenyl)-phosphanoxid **269** (1.22 mmol) wurden in 5 mL Dimethylsulfat **275** (107 mmol) aufgenommen. Die Suspension wurde 12 h bei RT gerührt. Dabei fiel ein weißer Feststoff aus. Am Ölpumpenvakuum destillierte man das überschüssige Dimethylsulfat **275** bei 38 °C ab.

Ausbeute: 1.08 g eines weißen Feststoffes (verunreinigt mit Dimethylsulfat).

¹H-NMR (200 MHz, D₂O) : δ = 8.15-8.08 (6H; m; H-2); 8.00-7.90 (6H; m; H-3); 3.07 (18H; s; H-5).

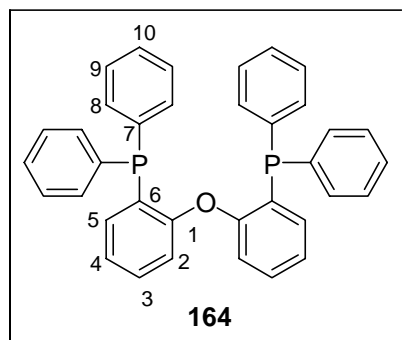
¹³C-NMR (50 MHz, D₂O) : δ = 150.4 (C-4); 134.4 (d; ²J_{CP} = 11.8; C-2); 131.2 (d; ¹J_{CP} = 106.6; C-1); 121.2 (d; ⁴J_{CP} = 13.2; C-3); 57.0 (C-5).

³¹P-NMR (81 MHz, D₂O) : δ = 34.7

MS (ESI) m/z (%) = 674 (53, M-MeSO₄⁻); 547 (85, M-2MeSO₄⁻, -CH₃); 422 (100, M-3MeSO₄⁻, -2Me); 407 (12, O=P(C₆H₄NMe₂)₃); 281 (51, M- 2MeSO₄⁻); 218 (100, M-3MeSO₄⁻, -Me).

9.2.3. Versuche zu Kapitel 7.3

Darstellung von DPEphos (164)



In einem Kolben wurden 87.5 mL *n*-BuLi-Lösung **139** (1.6 M in Hexan, 140 mmol) vorgelegt und 20 mL TMEDA **216** (134 mmol) langsam dazugegeben. Man löste 10 g Diphenylether **213** (58.0 mmol) in 16 mL THF und gab die Lösung tropfenweise zu dem BuLi/TMEDA-Gemisch. Die gelbe Lösung wurde für 18 h bei RT gerührt. 23.5 mL Chlordiphenylphosphan **218** wurden mit 20 mL Hexan gemischt und zu der mit einem Eisbad auf 0 °C gekühlten Reaktionslösung getropft. Die Lösung wurde dabei dunkelrot, hellte aber nach etwa 1 h wieder auf. Man ließ 20 h rühren. Dabei fiel ein weißer Feststoff aus. Zu der Reaktionslösung wurden nun 40 mL Dichlormethan und 40 mL Wasser gegeben. Nachdem man die Phasen getrennt hatte, extrahierte man die wäßrige Phase noch zweimal mit je 10 mL Dichlormethan, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und destillierte das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer bei vermindertem Druck ab. Das zurückbleibende braune, zähflüssige Öl wurde in Aceton aufgenommen. Dabei fiel ein weißer Feststoff aus, der noch einmal aus Aceton umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 14 g eines weißen Feststoffs (44 %).

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃) : δ = 6.95-7.15 (22H; m; H-8,9,10); 6.77 (2H; t; ³J = 7); 6.68 (2H; m); 6.47 (2H; dd; J = 8; J = 4.5).

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃) : δ = 159.6 (d; J_{CP} = 17.0); 137.2 (d; J_{CP} = 10.2); 134.5; 134.1; 130.9; 129.1; 128.8; 128.7; 128.7; 128.6; 124.1; 118.5.

^{31}P -NMR (81 MHz, CDCl_3) : $\delta = -15.48$

MS (EI) m/z (%) = 538 (2, M^{++}); 353 (100, $\text{M}^{++}\text{-PPh}_2$); 276 (3, $\text{M}^{++}\text{-C}_6\text{H}_4\text{PPh}_2$); 269 (3, M^{2++}); 183 (15).

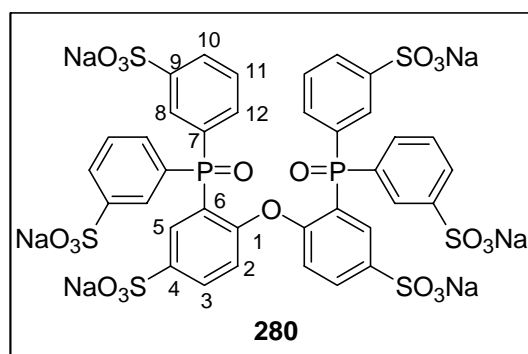
Schmelzpunkt: 171 °C (Lit^{93a}: 175-176 °C)

Elementaranalyse: $\text{C}_{36}\text{H}_{28}\text{OP}_2$

berechnet: C: 80.29 % H: 5.24 %

gefunden: C: 80.43 % H: 5.10 %

Darstellung von 280



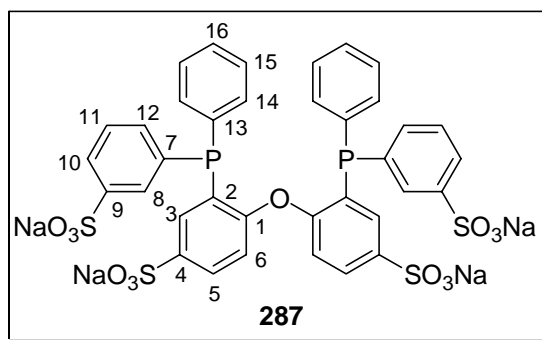
3.00 g DPEphos **164** (5.58 mmol) wurden in 10 mL konz. Schwefelsäure gelöst. Zu dieser Lösung gab man 15 mL Oleum (65 % SO_3) und rührte die Reaktionsmischung 48 h bei 60 °C. Die Lösung wurde danach auf Eis gegossen und mit Natriumhydroxid versetzt bis die Reaktionsmischung schwach sauer war. Am Rotationsverdampfer wurde bei vermindertem Druck das Wasser abdestilliert. Das das Produkt enthaltene zurückbleibende Natriumsulfat wurde mit Methanol gewaschen. Die methanolische Lösung wurde eingeeengt und der Rückstand noch einmal mit Ethanol gewaschen. Das Ethanol wurde am Rotationsverdampfer abdestilliert.

Ausbeute: 4.47 g hygroskopischer, weißer Feststoff (95 %).

^1H -NMR (200 MHz, D_2O) : $\delta = 7.99\text{-}7.80$ (10H; m); $7.60\text{-}7.30$ (10H; m); $7.28\text{-}7.18$ (12H; m); 5.76 (2H; m).

^{31}P -NMR (81 MHz, CDCl_3) : $\delta = 32.74$

Darstellung von 287



1.00 g DPEphos **164** (1.90 mmol) wurden in 9.00 mL entgaster konz. Schwefelsäure gelöst. Man kühlte die Lösung auf 0 °C und gab langsam 9.00 mL Oleum (65 %) dazu. Man ließ bei RT rühren. Nach spätestens 2 d war die Reaktion beendet und die Lösung konnte längere Zeit für verschiedene Ansätze verwendet werden, ohne daß das Produkt oxidiert wurde.

Von dieser Lösung wurden je zweimal 2.00 mL entnommen und langsam auf 2.50 g - 78 °C kaltes, basisches Aluminiumoxid getropft. Im Ölpumpenvakuum ließ man auf RT kommen bevor man erneut auf - 78 °C abkühlte. Es folgte die Zugabe von jeweils 10 mL entgastem Wasser. Innerhalb von 3 h wurde die Reaktionslösung auf RT erwärmt. Das Aluminiumoxid wurde mittels einer Umkehrfritte abfiltriert und die erhaltenen Phasen vereinigt. Es folgte die Zugabe von 8 mL Toluol und 1.5 mL TIOA **286** (3.5 mmol). Die Toluolphase färbte sich dabei schwach gelb. Die Phasen wurden getrennt und die organische noch zweimal mit je 3.00 mL Wasser gewaschen. Die Reextraktion erfolgte mit einer entgasten 0.1 N Natriumhydroxidlösung in 1.00 mL Schritten. Die ersten 3.00 mL der wäßrigen Phase konnten verworfen werden. Es folgten Mischfraktionen aus Oxid und gewünschtem Ligand und abschließend saubere Produktfraktionen. Das Wasser wurde an der Ölpumpe abdestilliert.

Ausbeute: 120 mg weißer Feststoff (30 %)

^1H -NMR (500 MHz, D_2O) : $\delta = 7.65$ (2H; d_{breit} ; $J = 7.4$); 7.60-7.57 (4H; m); 7.28-7.18 (12H; m); 7.16-7.11 (6H; m); 6.72 (2H; ddd; $J_{\text{HP}} = 3.5$, $J = 8.4$, $J = 11.6$).

^{13}C -NMR (125 MHz, CDCl_3) : δ = 159.7 (C-1); 143.2; 138.9; 136.6; 136.5 136.2 (d; J = 9.1); 134.1 (d; J = 8.1); 133.5 (d; 12.1); 131.6; 130.1; 130.0 (d; J = 5.0); 129.6; 129.2; 128.8; 128.6 (d; J = 4.0); 125.4 (d; J = 5.1).

^{31}P -NMR (202 MHz, D_2O) : δ = 17.50

MS (ESI) m/z (%) = 923.7 (8, M-Na^+); 606; 450 (100, M-2 Na^+); 291 (92, M-3 Na^+); 211 (19, M-4 Na^+).

10. Literaturverzeichnis

1. Homogen: B. Cornils, W. A. Herrmann (Eds.), "Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds", VCH, Weinheim, **1996**.
Heterogen: G. Ertl, H. Knötzinger, J. Weitkamp (Eds.), "Handbook of Heterogeneous Catalysis", VCH, Weinheim, **1997**.
2. a) Anonymus, *Nachr. Chem. Tech. Lab.* **1978**, 27, 257-261.
b) J. Falbe, H. Bahrmann, *Chem. Zeit.* **1981**, 15, 37-45.
3. R. Schlögl, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 402-405; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 381-384.
4. J. Manassen in *Catalysis : Progress in Research* (Eds.: F. Bassolo, R. L. Burwell), Plenum Press, London, **1973**, S. 177-183.
5. a) C. N. Kenney, *Catal. Rev. - Sci. Eng.* **1975**, 11, 197.
b) Übersichtsartikel zu "ionischen Flüssigkeiten": P. Wasserscheid, W. Keim, *Angew. Chem.* **2000**, 112, 3926-3945; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 3772-3789.
c) P. Wasserscheid, *Nachr. Chem.* **2001**, 49, 12-16.
6. a) F. Joó, M. T. Beck, *React. Kin. Cat. Lett.* **1975**, 2, 257.
b) F. Joó, Z. Tóth, M. T. Beck, *Inorg. Chim. Acta* **1977**, 25, L61-62.
c) F. Joó, Z. Tóth, *J. Mol. Catal.* **1980**, 8, 369.
7. a) E. G. Kuntz, *CHEMTECH* **1987**, 17(9), 570.
b) B. Cornils, E. G. Kutz, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 502, 177-186.
8. a) E. Wiebus, B. Cornils, *Chem. Ing. Techn.* **1994**, 6, 916.
b) B. Cornils, E. Wiebus, *CHEMTECH* **1995**, 25, 33.
c) E. Wiebus, B. Cornils, *Hydrocarb. Process.* **1996**, 75(3), 63.
d) B. Cornils, E. Wiebus, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1996**, 115, 211-215.
9. D. Vogt in "Aqueous-Phase Organometallic Catalysis" (Eds. B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 541-547.
10. N. Yoshimura in "Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds", (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, Vol. 1, S. 351-358.
11. Abstract zum 10th International Symposium on Homogeneous Catalysis, 11. - 16. August 1996, Princeton University, Princeton, New Jersey, USA.

12. "Aqueous Organometallic Chemistry and Catalysis" (Eds. I. T. Horváth, F. Joó), Kluwer Academic Publishers, **1995**.
13. Übersicht über die Hydroformylierung in "Aqueous-Phase Organometallic Catalysis" (Eds. B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 271-339.
14. a) Roelen, DE 849.548 (1949).
b) C. D. Frohning, C. W. Kohlpaintner in "Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds", (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, Chapter 2.
15. a) B. Cornils, GDCh-Fortbildungskurs 23/99 "Industrielle Anwendungen der Zweiphasenkatalyse II".
b) C. Elschenbroich, A. Salzer, „Organometallics - a Concise Introduction“ 2. Ed., VCH, Weinheim, **1992**, S. 434-437.
16. *Europ. Chem. News* **1995**, Jan. 15, 29; *Europa Chemie* **1995** (1), 10.
17. G. Papadongianakis, R. A. Sheldon, *New J. Chem.* **1996**, 20, 175.
18. a) W. A. Herrmann, J. A. Kulpe, J. Kellner, H. Riepl, H. Bahrmann, W. Konkol, *Angew. Chem.* **1990**, 102, 408-414; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, 29, 391-397.
b) W. A. Herrmann, J. A. Kulpe, H. Bahrmann, W. Konkol, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 389, 85-101.
c) W. A. Herrmann, J. Kellner, H. Riepl, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 389, 1003-128.
19. a) W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, H. Bahrmann, W. Konkol, *J. Mol. Catal.* **1992**, 73, 191.
b) W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, R. B. Manetsberger, H. Bahrmann, H. Kottmann, *J. Mol. Catal.* **1995**, 97, 65.
c) W. A. Herrmann, W. R. Thiel, J. G. Kuchler, *Chem. Ber.* **1990**, 123, 1953-1961.
d) W. A. Herrmann, J. Kellner, H. Riepl, *J. Organomet. Chem.* **1990**, 389, 103-128.
20. a) W. M. Wiedmann, Dissertation, Universität Stuttgart, **1972**.
b) A. G. King, S. T. Keswani, *J. Am. Ceram. Soc.* **1994**, 77, 769-777.
21. Ruhrchemie AG (B. Cornils, W. Konkol, H. Bach, G. Dämbkes, W. Gick, W. Greb, E. Wiebus, H. Bahrmann), EP 0.158.246 (1984).
22. a) W. Keim, *Chem. Ing. Tech.* **1984**, 56, 850; D. Vogt in "Aqueous-Phase Organometallic Catalysis" (Eds. B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 541-547.

- b) B. Drießen-Hölscher, GDCh-Fortbildungskurs 23/99 "Industrielle Anwendungen der Zweiphasenkatalyse I".
23. G. Wilke, *Angew. Chem.* **1988**, *100*, 189-211; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 185-206.
 24. a) W. Keim, F. H. Kowaldt, R. Goddard, C. Krüger, *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 493; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, *17*, 466.
 b) W. Keim, A. Behr, B. Limbäcker, C. Krüger, *Angew. Chem.* **1983**, *95*, 505-506; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 503-504.
 c) W. Keim, A. Behr, B. Gruber, B. Hoffmann, F. H. Kowaldt, U. Kürschner, B. Limbäcker, F. P. Sistig, *Organometallics* **1986**, *5*, 2356-2359.
 25. W. Keim, *New J. Chem.* **1987**, *11*, 531; W. Keim, *J. Mol. Catal.* **1989**, *52*, 19.
 26. Y. V. Kissin, *J. Polym. Sci., Polym. Chem. Ed.* **1989**, *27*, 147.
 27. I. T. Horváth, J. Rábai, *Science* **1994**, *266*, 72-75.
 28. a) Y. Chauvin, S. Einloft, H. Olivier, *Ind. Eng. Chem. Res.* **1995**, *34*, 1149.
 b) Chauvin, H. Olivier in "Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds", (Eds.: B. Cornils, W. A. Herrmann), VCH, Weinheim, **1996**, Vol. 1, S. 258-268.
 29. A. Fürstner (Eds.) "Alkene Metathesis in Organic Synthesis", Springer-Verlag, Berlin, **1998**.
 30. a) H. Grubbs, D. M. Lynn in "Aqueous-Phase Organometallic Catalysis" (Eds. B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 466-476.
 b) Mohr, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, *Organometallics* **1996**, *15*, 4317-4325.
 c) A. Kirkland, D. M. Lynn, R. H. Grubbs, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9904-9909.
 31. a) N. Yoshimura in "Aqueous-Phase Organometallic Catalysis" (Eds. B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 408-417.
 32. a) R. Benn, P. W. Jolly, R. Mynott, B. Raspe, G. Schenker, K.-P. Schick, G. Schroth, *Organometallics* **1985**, *4*, 1945-1953.
 b) P. W. Jolly, R. Mynott, B. Raspe, K.-P. Schick, *Organometallics* **1986**, *5*, 473-481.
 33. J. Tsuji, "Palladium Reagents and Catalysts", John Wiley & Son, 1995.
 34. R. F. Heck, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 146-151.
 35. a) C. Amatore, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1992**, *11*, 3009-3013.
 b) C. Amatore, E. Carré, A. Jutand, M. A. M'Barki, *Organometallics* **1995**, *14*, 1818-1826.

36. J. Tsuji, *"Palladium Reagents and Catalysts"*, John Wiley & Son, 1995, S. 21.
37. A. S. K. Hashmi, Universität Frankfurt, persönliche Mitteilung, **2000**.
38. N. A. Bumagin, P. G. Moore, I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 371, 397-401.
39. N. Miyaura, T. Tanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513-519.
40. A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4324-4330.
41. a) B. Cornils, *J. Mol. Cat. A: Chem.* **1999**, 143, 1-10.
b) Hoechst AG (S. Haber, H. J. Kleiner), DE 19.527.118 (1995.)
c) Hoechst AG (S. Haber), DE 19.535.528 (1995).
d) Hoechst AG (S. Haber, N. Egger), DE 19.620.023 8 (1996).
42. J. K. Stille, *Angew. Chem.* **1986**, 98, 504-519; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1986**, 25, 508-523.
43. A. I. Roshchin, N. A. Bumagin, I. P. Beletskaya, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 125-128.
44. R. Rai, K. B. Aubrecht, D. B. Collum, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 3111-3114.
45. K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, 50, 4467-4470.
46. H. Dibowski, F. P. Schmidtchen, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 525-528.
47. a) I. P. Beletskaya, *Pure Appl. Chem.* **1997**, 69, 471-476.
b) W. A. Herrmann, C.-P. Reisinger in *"Aqueous-Phase Organometallic Catalysis"* (Eds. B. Cornils, W. A. Herrmann), Wiley-VCH, Weinheim, **1998**, S. 383-392.
48. A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 112-113.
49. a) G. R. Bacon, A. Karim, *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1*, **1973**, 272, 278-280.
b) Sato, S. Ebine, S. Akabori, *Synthesis* **1981**, 472-473.
c) T. Yamamoto, Y. Kurata, *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 86-91.
50. F. A. Carey, R. J. Sundberg, *Organische Chemie: ein weiterführendes Lehrbuch (VCH)* **1995**.
51. a) G. Boche, M. Bernheim, W. Schrott, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5399-5402.
b) G. Boche, W. Schrott, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5403-5406.
c) E. W. Colvin, G. W. Kirby, A. C. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 3835-3836.
52. M. E. Vol'pin, *Pure Appl. Chem.* **1972**, 30, 607-621.
53. J. March, *"Advanced Organic Chemistry; Reactions, Mechanisms and Structure"* 4. Ed., Wiley-Interscience, New York, **1992**,
54. Übersichtsartikel:
a) J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329-340.

- b) J. P. Wolfe, S. Wagaw, J.-F. Marcoux, S. L. Buchwald, *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 805-818.
- c) J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **1998**, *110*, 2154-2177; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 2046-2067.
- d) B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125-146.
- e) C. G. Frost, P. Mendonça, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2615-2623.
- f) J. F. Hartwig in "Modern Amination Methods" (Eds.: A. Ricci), Wiley-VCH, Weinheim, **2000**, S. 195-262.
- 55. M. Kosugi, M. Kameyama, T. Migita, *Chem. Lett.* **1983**, 927-928.
- 56. a) D. L. Boger, J. S. Panek, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 3175-3178.
b) D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *50*, 5790-5795.
c) D. L. Boger, S. R. Duff, J. S. Panek, M. Yasuda, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5782-5789.
- 57. A. S. Guram, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901-7902.
- 58. A. S. Guram, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 1456-1459; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348-1351.
- 59. J. Louie, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609-3612.
- 60. J. P. Wolfe, R. A. Rennels, S. L. Buchwald, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525-7546.
- 61. J. P. Wolfe, S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215-7216.
- 62. M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217-7218.
- 63. J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144-1157.
- 64. K. Rossen, P. J. Pye, A. Maliakal, R. P. Volante, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6462-6463.
- 65. a) K. Takagi, Y. Sakakibara, *Chem. Lett.* **1989**, 1957-1958.
b) S. Cacchi, P. G. Ciattini, E. Morera, G. Ortar, *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 3931-3934.
- 66. a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1264-1267.
b) J. Louie, M. S. Driver, B. C. Hamann, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1268-1273.
c) J. Åhmann, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6363-6366.
- 67. S. Wagaw, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240-7241.
- 68. R. Stürmer, *Angew. Chem.* **1999**, *111*, 3509-3510; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 3307-3308.

69. M. Beller, T. H. Riermeier, C.-P. Reisinger, W. A. Herrmann, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2073-2074.
70. a) W. A. Herrmann, C. Broßmer, K. Öfele, C.-P. Reisinger, T. Priermeier, M. Beller, H. Fischer, *Angew. Chem.* **1995**, 117, 1989-1992; ; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1844-1847.
b) M. Beller, H. Fischer, W. A. Herrmann, K. Öfele, C. Broßmer, *Angew. Chem.* **1995**, 117, 1992-1993; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1848-1851.
71. N. P. Reddy, M. Tanaka, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4807-4810.
72. D. W. Old, J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 9722-9723.
73. J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.* **1999**, 111, 2570-2573; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1999**, 38, 2413-2416.
74. a) A. F. Littke, G. C. Fu, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 10-11.
b) M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617-620.
c) M. Watanabe, M. Nishiyama, T. Yamamoto, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 451-483.
75. J. F. Hartwig, M. Kawatsura, S. I. Hauck, K. H. Shaughnessy, L. M. Alcazar-Roman, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5575-5580.
76. T. Yamamoto, M. Nishiyama, Y. Koie, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2367-3970.
77. H. Blaser, F. Spindler, *Chimia* **1997**, 51, 297-299.
78. a) A. Togni, C. Breuel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Lndert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4062-4066.
b) A. Togni, C. Breuel, C. Soares, N. Zanetti, T. Gerfin, V. Gramlich, F. Spindler, G. Rihs, *Inorg. Chim. Acta* **1994**, 222, 213-224.
79. S. R. Stauffer, S. Lee, J. P. Stambuli, S. I. Hauck, J. F. Hartwig, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1423-1426.
80. a) J. P. Wolfe, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6054-6058.
b) E. Brenner, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 5359-5362.
c) C. Desmartes, R. Schneider, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2875-2879.
d) E. Brenner, R. Schneider, Y. Fort, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 2881-2884.
81. a) Y. Hong, G. T. Tanoury, H. S. Wilkinson, R. P. Bakale, S. A. Wald, C. H. Senanayake, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5607-5610.
b) Y. Hong, C. H. Senanayake, T. Xiang, C. P. Vandenbossche, G. T. Tanoury, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3121-3124.

82. T. Emoto, N. Kubosaki, Y. Yamagiwa, T. Kamikawa, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 355-358.
83. a) T. Kanbara, K. Izumi, Y. Nakadani, T. Narise, K. Hasegawa, *Chem. Lett.* **1997**, 1185-1186.
b) R. A. Singer, J. S. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 213-214.
84. J. Louie, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11695-11696.
85. a) W. Kimura, M. Nihayashi, *Chem. Ber.* **1935**, *68*, 2028-2034.
b) S. E. Hazlet, C. A. Dornfeld, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 1781-1782.
86. a) J. P. Wolfe, J. Åhmann, J. P. Sadighi, R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367-6370.
b) R. A. Singer, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1095-1098.
87. a) L. Wessjohann, G. McGaffin, A. deMeijere, *Synthesis* **1989**, 359-363.
b) K.-J. Fasth, G. Antoni, B. Långström, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1988**, 3081-3084.
c) M. J. O'Donnell, J. M. Boniece, S. E. Earp, *Tetrahedron Lett.* **1978**, 2641-2644.
88. S. Jaime-Figueora, Y. Liu, J. M. Muchowski, D. G. Putman, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 1313-1316.
89. K. Hori, M. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7651-7652.
90. R. J. Sundberg, "Indoles", Academic Press, London, 1996.
91. a) S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6621-6622.
b) S. Wagaw, B. H. Yang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251-10263.
92. D. L. Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **1993**, *25*, 607.
93. a) M. Kranenburg, Y. E. M. van der Burgt, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Organometallics*, **1995**, *14*, 3081-3089.
b) M. Kranenburg, J. G. P. Delis, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, K. Vrieze, N. Veldman, A. L. Speck, K. Goubitz, J. Fraanje, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 1839-1849.
c) Y. Guari, D. S. van Es, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3789.
94. T. W. Green, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, New York, 1999
95. O. J. Plante, S.L. Buchwald, P. H. Seeberger, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7148-7149.
96. C. Bolm, J. P. Hildebrand, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 169-175.

97. a) C. Bolm, F. Bienewald, K. Harms, *Synlett* **1996**, 775-776.
b) C. Bolm, J. Müller, M. Zehnder, M. A. Neuburger, *Chem. Europ. J.* **1995**, *1*, 312-317.
c) M. Zehnder, C. Bolm, S. Schaffner, D. Kaufmann, J. Müller, *Liebigs Ann.* **1995**, 125-129.
98. a) S. Enomoto, H. Wada, S. Nishida, Y. Mukaida, N. Yanaka, H. Takita, *Jpn. Kokai, Tokyo Koho* **1978**, 7.
b) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969-5970.
c) F. Paul, J. Patt, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1995**, 3030-3039.
99. J. F. Hartwig, F. Paul, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 5373-5374.
100. a) R. A. Wiedenhoefer, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 3534-3542.
b) R. A. Wiedenhoefer, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 2755-2763.
c) R. A. Wiedenhoefer, H. A. Zhong, S. L. Buchwald, *Organometallics* **1996**, *15*, 2745-2754.
101. J. Louie, F. Paul, J. F. Hartwig, *Organometallics* **1996**, *15*, 2794-3005.
102. a) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4708-4709.
b) M. S. Driver, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232-8245.
103. a) Celanese GmbH (G. Boche, H. Jänsch, S. Kannenberg, G. Wüllner), DE 197 28 760 C1 (1999).
b) G. Wüllner, H. Jänsch, S. Kannenberg, F. Schubert, G. Boche, *Chem. Commun.* **1998**, 1509-1510.
104. G. Wüllner, Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **1997**.
105. a) W. A. Herrmann, G. P. Albanese, R. B. Manetsberger, P. Lappe, H. Bergmann, *Angew. Chem.* **1995**, *107*, 893-895; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 811-813.
b) G. P. Albanese, Dissertation, TU München, **1995**.
106. H. Bahrmann, K. Bergrath, H. J. Kleiner, P. Lappe, C. Naumann, D. Peters, D. Regnat, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *520*, 97-100.
107. M. Kumada, K. Tamao, H. Yamamoto, N. Miyake, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *16*, 1389-1392.
108. H. Jänsch, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **1998**.
109. a) J. Faber, M. Regitz (Hrsg.) "Römppps Chemie Lexikon" 10. Auflage, Bd. 2, **1997**, 954.
b) Florey, Brittain (Hrsg.) „Analytical Profiles of Drug Substances and Excipients" New

- York, Academic Press, **19**, 123-144.
- c) List, Hörhammer (Hrsg.) „Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis“ (5. Aufl.), **7**, 1263-1266.
110. P. Moser, A. Sallmann, I. Wiesenberg, *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 2358-2368.
111. Autorenkollektiv, Organikum 19. Aufl. **1993**, Edition Deutscher Verlag der Wissenschaften, Leipzig, S. 575-576.
112. a) J. Faber, M. Regitz (Hrsg.) “Römpps Chemie Lexikon” 10. Auflage, Bd. 4, **1998**, 2569.
- c) List, Hörhammer (Hrsg.) „Hagers Handbuch der Pharmazeutischen Praxis“ (5. Aufl.), **8**, 841-844 .
113. J. P. Sadighi, M. C. Harris, S. L. Buchwald, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5327-5330.
114. G. R. Knox, P. L. Pauson, *J. Chem. Soc.* **1958**, 692-696
115. a) J. J. Bishop, A. Davison, M. L. Katcher, D. W. Lichtenberg, R. E. Merrill, J. C. Smart, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *22*, 241-249.
- b) R-J. de Lang, J. van Soolingen, H. D. Verkruijsse, L. Brandsma, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 2989-2991.
116. a) A. Longeau, Dissertation, Philipps-Universität Marburg, **1997**
- b) A. Longeau, F. Langer, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2209-2212.
117. a) A. Zwierzak, A. Koziara, *Tetrahedron* **1967**, *23*, 2243-2252.
- b) C. M. Whitaker, K. L. Kott, R. J. McMahon, *J. Org. Chem.* **1995**, *11*, 3499-3508.
- c) J. W. Perich, R. B. Johns, *Synthesis*, **1988**, *2*, 142-144
118. Die Einführung von Sulfidgruppen erfolgt normalerweise durch Sulfonierung und anschließender Reduktion bzw. durch Umsetzung eines metallierten Arens mit Schwefel.
119. a) R. W. Bott, C. Earborn, T. Hashimoto, *J. Organomet. Chem.* **1965**, *3*, 442-447.
- b) P. Babin, B. Bennetau, P. Bourgeois, F. Rajarison, J. Dunoguès, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1992**, *129*, 25-28.
- c) T. Kozlecki, L. Syper, K. A. Wilk, *Synthesis* **1997**, 681-684.
- d) P. G. M. Wuts, K. E. Wilson, *Synthesis* **1998**, 1593-1595.
- e) G. Félix, J. Dunoguès, R. Calas, *Angew. Chem.* **1979**, *91*, 430-432; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 402-404.
- f) P. Bourgeois, R. Calas, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *84*, 165-175.
- g) C. Eaborn, D. R. M. Walton, D. J. Young, *J. Chem. Soc. (B)* **1968**, 15-20.

120. Übersichtsartikel: M. Ohff, J. Holz, M. Quirnbach, A. Börner, *Synthesis*, **1998**, 1391-1415.
121. M. T. Reetz, A. Gosberg, R. Goddard, S.-H. Kyung, *Chem. Commun.* **1998**, 15, 2077-2078.
122. H. Gilman, H. W. Melvin, J. Goodman, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 3219-3220.
123. K. C. Frisch, H. Lyons, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, 75, 4078-4079.
124. O. Herd, K. P. Langhans, O. Stelzer, N. Welferling, W. S. Sheldrick, *Angew. Chem.* **1993**, 105, 1097-1099; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1993**, 32, 1058-1060.
125. a) T. Hamada, O. Yonemitsu, *Synthesis* **1986**, 852-854.
b) H. Quast, F. Kees, *Synthesis*, **1974**, 489-490.
126. S. N. Bhattacharya, C. Eaborn, D. R. M. Walton, *J. Chem. Soc. (C)* **1967**, 1265-1267.
127. M. B. Smith, J. Wolinsky, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 101-106.
128. a) W. F. Erman, H. C. Kretschmar, *J. Org. Chem.* **1961**, 26, 4841-4850.
b) I. Zaid, I. Ismail, B. Helfrich, *Liebigs Ann.* **1972**, 761, 118-120.
129. J. L. Wedgwood, A. P. Hunter, R. A. Kresinski, A. W. G. Platt, B. K. Stein, *Inorg. Chim. Acta*, **1999**, 290, 189-196.
130. N. Krause „Metallorganische Chemie“, Spektrum Akademischer Verlag, **1996** und darin zitierte Literatur
131. a) R. T. Smith, R. K. Ungar, L. J. Sanderson, M. C. Baird, *Organometallics* **1983**, 2, 1138-1144.
b) R. T. Smith, M. C. Baird, *Inorg. Chim. Acta* **1982**, 62, 135-139
132. R. T. Smith, M. C. Baird, *Transition Met. Chem.* **1981**, 6, 197-198.
133. D. J. Darensbourg, N. White Stafford, F. Joó, J. H. Reibenspies, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 488, 99-108.
134. a) J. E. Leffler, R. D. Temple, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 5235-5246.
b) E. Koenigs, H. Friedrich, *Liebigs Ann.* **1934**, 509, 138-141.
135. W.-N. Chou, M. Pomerantz, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 2762-2769.
136. Autorenkollektiv, Organikum 19. Aufl. **1993**, Edition Deutscher Verlag der Wissenschaften, Leipzig, S. 215.
137. a) R. T. Smith, M. C. Baird, *Inorg. Chim. Acta* **1982**, 62, 135-139.
b) D. C. Horwell, *Tetrahedron* **1980**, 36, 3123-3149.
138. G. Barletta, A. C. Chung, C. B. Rios, F. Jordan, J. M. Schlegel, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8144-8149.

139. a) S. Berger, S. Braun, H.-O. Kalinowski, "NMR-Spektroskopie von Nichtmetallen"
Band 3: ^{31}P -NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **1993**.
b) A. Schmidpeter, H. Brecht, *Z. Naturforsch.* **1969**, 24b, 179-192.
140. A. Jończyk, T. Zdrojewski, P. Grzywacz, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1996**, 2919-2923.
141. a) L. Horner, W. D. Balzer, *Tetrahedron Lett.* **1965**, 17, 1157-1162.
b) K. Naumann, G. Zon, K. Mislow, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7012-7023.
142. H. Hermann, Diplomarbeit, Philipps-Universität Marburg, **1997**.
143. C. Larpent, H. Patin, N. Thilmont, J. F. Valdor, *Synth. Commun.* **1991**, 21, 495-503.
144. M. Schmeißer, P. Sartori, B. Lippsmeier, *Chem. Ber.* **1969**, 102, 2150-2152.
145. a) F. Muth in "Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)" 4. Aufl. Bd. IX,
E. Müller (Eds.), Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, **1955**, S. 661-682
b) S. Pawlenko in "Methoden der organischen Chemie (Houben-Weyl)" 4. Aufl. Bd.
E 11, D. Klamann (Eds.), Georg Thieme-Verlag, Stuttgart, **1985**, S.1084-
146. P. Ruggli, E. Peyer, *Helv. Chim. Acta* **1926**, 9, 929-950.
147. H. Jänsch, Dissertation in Vorbereitung, Universität Marburg.
148. W. A. Herrmann, G. P. Albanese, R. B. Manetsberger, P. Lappe, H. Bahrmann, *Angew. Chem.* **1995**, 105, 893-895.
149. E. A. Hill, M. L. Gross, M. Stasiewicz, M. Manion, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 7381-7392.
150. G. Cauquil, A. Casadevall, J. Itier, *Bull. Soc. Chim. France.* **1961**, 1276-1277